

L'ANEMIE HEMOLYTIQUE PAR DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DESHYDROGENASE

(A propos de 20 cas colligés au C.H.U. d'Alger de 1969 à 1973)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 Novembre 1974

par

AIT KAID DJAFER

Né le 15 Mai 1946 à TIGUEUMOUNINE (Grande-Kabylie)

Membres du Jury :

MM. M. BENABADJI, Professeur (Hématologie Immunologie Sérologie). } Président

B. KHATI, Professeur (Pédiatrie Puériculture)

B. OULD ROUIS, Professeur (Maladies Infectieuses) } Juges

M. S. OUADAHI, Maître Assistant (Pédiatrie)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548212_0023

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1974 — N°.....

L'ANEMIE HEMOLYTIQUE PAR DEFICIT EN GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DESHYDROGENASE

(A propos de 20 CAS colligés AU C.H.U. d'Alger de 1969 à 1973)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 Novembre 1974

par

AIT KAID DJAFER

Né le 15 Mai 1946 à TIGUEUMOUNINE (Grande-Kabylie)

MEMBRES du Jury :

MM. M. BENABADJI, Professeur (Hématologie Immunologie Sérologie).	} Président
B. KHATI, Professeur (Pédiatrie Puériculture)	
B. OULD ROUIS, Professeur (Maladies Infectieuses)	} Juges
M. S. OUADAHI, Maître Assistant (Pédiatrie)	

L'ANEMIE HEMOLYTIQUE PAR DEFICIT EN

GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DESHYDROGENASE

(A propos de 10 cas traités au C.H.U. d'Alger de 1966 à 1971)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDICINE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juin 1972



PAR

M. EL BACHA, Médecin (Diplôme d'Alger 1966)

Membre du Jury :

M. EL BACHA, Médecin (Diplôme d'Alger 1966) - Président

M. EL BACHA, Médecin (Diplôme d'Alger 1966) - Rapporteur

M. EL BACHA, Médecin (Diplôme d'Alger 1966) - Secrétaire

M. EL BACHA, Médecin (Diplôme d'Alger 1966) - Membre

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je dédie cette thèse :

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES SOEURS

A MON FRERE MAKHLOUF, SA FEMME ET SES ENFANTS

En témoignage de ma profonde affection.

A TOUS LES MIENS ET EN PARTICULIER A MON
COUSIN SLIMANE

A TOUS MES AMIS

En témoignage de ma sincère amitié.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BENABADJI

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail et d'en accepter la présidence.

A la faculté, nous avons hautement apprécié la clarté et la rigueur de son enseignement magistral.

Dans son service, sa cordialité et l'accueil simple et aimable qu'il nous a toujours réservés nous ont profondément touché.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. KHATI

Nous avons eu le privilège de travailler à ses côtés durant dix mois.

Ses qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. OULD ROUIS

Nous n'oublierons jamais le stage que nous avons effectué dans son service.

Au cours de ces douze mois nous n'avons cessé de bénéficier de son enseignement et d'apprécier sa haute compétence. Qu'il nous soit permis de lui exprimer aujourd'hui notre sincère attachement.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. S. OUADAHI

Il nous a accueilli avec une extrême bienveillance. Durant notre stage hospitalier à Parnet nous avons pu apprécier son sérieux et son dévouement. Nous ne saurons lui dire combien nous sommes heureux de le compter parmi nos juges.



A NOS MAITRES

DE L'UNIVERSITE

ET DES C.H.U. D'ALGER

En témoignage de notre sincère gratitude.

A TOUT LE PERSONNEL MEDICAL ET PARAMEDICAL DU

CENTRE ALGERIEN DE TRANSFUSION SANGUINE DE

L'HOPITAL MUSTAPHA.

I N T R O D U C T I O N

Le déficit en Glucose-6-Phosphate-Dehydrogénase est une anomalie du globule rouge transmise héréditairement. Le plus souvent, ce déficit enzymatique érythrocytaire donne lieu à des accidents hémolytiques aigus déclenchés par l'absorption de certains médicaments, antipaludéens de synthèse en particulier, ou par l'ingestion de fèves réalisant alors le favisme ; exceptionnellement, il est à l'origine d'hémolyses chroniques. Cependant, la plupart des porteurs paraissent normaux à l'examen clinique.

La G6PD érythrocytaire est, parmi les enzymes de l'hématie, la plus étudiée : son déficit, démontré en 1956 par Carson et collaborateurs, est répandu dans le monde entier et il est le plus anciennement connu des érythroenzymopathies. En Algérie, en 1965 dans une statistique portant sur 500 personnes, Suaudeau (64) a trouvé une fréquence d'enzymopénie de 2,90 % avec un taux plus élevé pour la Kabylie (3,45 %). Sur 1397 donneurs de sang masculins, Bénabadji (2) a trouvé un chiffre à peu près semblable : 3,14 %.

L'anémie hémolytique favique, courante dans les groupes humains blancs de race méditerranéenne et en Asie du Sud-Est, serait rare dans certains groupes du Proche et du Moyen-Orient (18). Cette affection est absolument inconnue dans les races négroïdes.

En Afrique du Nord, elle paraissait inconnue : sur les 35 observations de favisme rapportées entre 1952 et 1955 par des auteurs nord-africains, 34 concernaient des malades d'origine européenne, et une un sujet israélite algérien (42). Mais à Alger-ville en 2 ans, il a été observé par suaudeau seulement 11 favismes chez des sujets algériens (42). Par ailleurs, des cas de favisme ont été retrouvés à Annaba, Sétif, Constantine, dans les Aurès et dans la vallée du Cheliff.

De 1950 à 1957, quand l'acide para-amino-salicylique (P.A.S) fut introduit dans la pharmacopée environ 150 accidents hémolytiques déterminés par ce produit ont été publiés, principalement en Italie, en France, aux Etats-Unis et en Afrique du Nord. 54 cas d'anémies hémolytiques aiguës dues au P.A.S. ont été observés entre 1950 et 1955 en Afrique du Nord. Ces accidents étaient graves (9 cas mortels). Ils intéressaient une proportion égale de sujets maghrébins et européens et frappaient surtout les enfants à tel point que le P.A.S. fut proscrit à la Clinique Médicale Infantile de l'hôpital de Mustapha, à Alger (42). Mais depuis le retrait des formes instables de ce médicament les accidents hémolytiques par P.A.S. sont devenus très rares. Suaudeau (64) en 1964 relate 2 cas d'accidents hémolytiques aigus survenus chez un même malade après ingestion de chloroquine, puis 9 mois plus tard d'acide acétylsalicylique.

C'est ainsi que 15 anémies hémolytiques aiguës et une anémie hémolytique chronique en rapport avec un déficit en G6PD ont été observées de 1964 à 1966 dans divers services hospitaliers algériens par J. Messerschmitt, Suaudeau et collaborateurs (42).

En 1968, Ph. Seringe et collaborateurs ont décrit en France, chez un nouveau-né kabyle, un ictère néo-natal sévère par déficit en G6PD d'un type nouveau appelé "type kabyle".

Le nombre relativement restreint d'anémies hémolytiques, consécutives à l'enzymopénie rencontrées à l'heure actuelle, contraste avec le taux élevé de cette anomalie en Algérie malgré la grande consommation saisonnière de fèves et la large prescription quotidienne de divers médicaments potentiellement hémolytiques.

Aussi nous ignorons si le déficit en G6PD est bien supporté et rarement compliqué, ou si les accidents qu'il détermine passent inaperçus pour la plupart.

Ce modeste travail, basé sur les données de la littérature et surtout sur les observations recueillies dans les différents C.H.U. d'Alger à partir des examens faits au Centre Algérien de Transfusion Sanguine, a pour objet une mise au point concernant le déficit en Glucose-6-Phosphate-Deshydrogénase en Algérie.

P L A N

Notre plan d'étude est le suivant :

I. RAPPEL THEORIQUE DU DEFICIT EN G6PD

1. Historique
2. Etude biochimique
3. Etude génétique
4. Clinique et agents déclenchants
5. Diagnostic biologique du déficit en G6PD
6. Répartition géographique de la tare

II. OBSERVATIONS

III. COMMENTAIRES

IV. CONCLUSION

. BIBLIOGRAPHIE

- I -

RAPPEL THEORIQUE DU DEFICIT EN G6PD

1 - HISTORIQUE

Rappelons quelques dates marquantes de cette affection :

- 1923 : CORDES décrivait les effets hémolytiques de la Primaquine chez le Noir américain, l'année même de la synthèse de ce médicament.
- 1954 : DERN affirma que la cause primaire de l'accident hémolytique est en relation avec une anomalie du globule rouge.

A cette même époque, BEUTLER remarquait que l'hémolyse se limitait aux seules cellules âgées et évoquait un déficit enzymatique probable ; par ailleurs, il découvrit que le taux du glutathion réduit était constamment bas.
- 1956 CARSON à Chicago, démontra en mesurant l'activité de la G6PD, que les accidents hémolytiques déclenchés par la prise de Primaquine chez certains sujets noirs, sont en relation avec une chute importante du taux de cette enzyme érythrocytaire. Parallèlement, en Italie, SANSONE, moyennant les techniques de BEUTLER, reprit le problème du favisme sur les mêmes bases et constata que le globule rouge de faviques réagissait comme le globule rouge sensible à la Primaquine.
- 1958 : LARIZZA mit en évidence le défaut en G6PD dans les hématies des sujets présentant l'anémie hémolytique aiguë déclenchée par l'ingestion de fèves.

A partir de ce moment, cette enzymopathie a suscité de nombreuses recherches cliniques, biochimiques, génétiques et ethnologiques, et le grand nombre de travaux pratiqués depuis a mis en évidence les modalités du déficit érythrocytaire en G6PD.

2 - ETUDE BIOCHIMIQUE

Le glucose-6-phosphate deshydrogénase est une enzyme intra-cellulaire étudiée jusqu'ici surtout dans les érythrocytes ; en tant que catalyseur de la première étape de la voie oxydative de l'héxose monophosphate, elle occupe une position clé dans le métabolisme des globules rouges.

METABOLISME DE L'HEMATIE ET G6PD

Le globule rouge, parvenu à maturité, est une cellule sans noyau, sans ribosomes, sans mitochondries et sans appareil de golgi. Il a donc perdu la possibilité de synthétiser l'acide desoxyribonucléique (ADN), l'acide ribonucléique (ARN), les protéines, les lipides et l'hémoglobine ; il ne possède non plus ni cycle de KREBS, ni système des cytochromes. L'érythrocyte est donc une cellule à métabolisme très réduit et cependant il arrive à assurer ses fonctions et à conserver son intégrité cellulaire durant 120 jours grâce au métabolisme du glucose. Cette glycolyse lui fournit d'une part l'énergie nécessaire aux quelques synthèses effectuées et au maintien du gradient Na-K intra-érythrocytaire indispensable à la conservation de la forme globulaire et d'autre part assure à l'hématie la conservation d'un potentiel réducteur qu'elle utilisera pour garder à l'état réduit l'hémoglobine et les groupes SH de certaines enzymes et protéines. Sans ce processus, l'hématie ne peut assumer ses fonctions ni survivre, d'où l'érythrolyse possible en cas d'enzymopénie. Il existe 2 voies par lesquelles le glucose peut être métabolisé :

- La voie anaérobie d'Embden-Meyerhof par laquelle passe environ 90 % du glucose et qui aboutit par une série de réactions en chaîne avec intervention de nombreuses enzymes, à la formation de l'acide lactique et de l'adénosine triphosphate (ATP) ; pour chaque molécule de glucose dégradée par cette voie, 2 molécules d'ATP sont consommées au départ, 4 molécules d'ATP sont libérées par la suite, ce qui se traduit par un gain final de 2 molécules d'ATP, principale source d'énergie du globule rouge.

- la voie aérobie de Dickens-Horecker en dérivation sur le cycle précédent, dite encore shunt des hexoses monophosphates ou cycle des pentoses, utilise les 10 % du glucose restant ; c'est à ce niveau qu'intervient le G6PD pour transformer le glucose-6-phosphate (G6P) en acide phosphogluconique et régénérer en même temps à partir du nicotinamide adénine dinucléotide phosphorylé (NADP), anciennement dénommé triphosphopyridine nucléotide (TPN), la NADP réduit (NADPH) coenzyme de la glutathion réductase qui est l'enzyme permettant la réduction du glutathion oxydé (GSSG) en glutathion réduit (GSH). Le renouvellement permanent du GSH à partir du glutathion oxydé (GSSG) est capital pour la survie du globule rouge ; en effet, le GSH s'oppose à l'oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine et à la dénaturation de la globine ; de même, il absorbe les radicaux libres issus des dérivés peroxydasiques des substances étrangères diverses qui influent sur l'hémoglobine. Le rôle du NADPH est donc considérable ; la chaîne des pentoses assurant la seule source de NADPH dans l'érythrocyte a donc une importance capitale pour son potentiel réducteur.

En conclusion, ces 2 voies glycolytiques érythrocytaires concourent à la survie et à la fonction du globule rouge, chacune par son rôle, celle d'Embden-Meyerhof par la production d'énergie, celle des pentoses par le maintien du potentiel réducteur.

CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES DU DEFICIT EN G6PD

La diminution du patrimoine enzymatique initial en G6PD ne permet plus une régénération suffisante du NADPH et partant du glutathion réduit. Il s'en suit :

- un vieillissement prématuré de la population érythrocytaire et donc un raccourcissement de la durée de vie des hématies en général assez bien compensé par la surproduction médullaire.

- une sensibilité accrue des hématies à de nombreuses drogues oxydantes en particulier les antipaludéens, les sulfamides et les dérivés phénoliques, et à certains végétaux notamment les fèves. Cette vulnérabilité est attribuée au déficit en GSH qui ne suffit plus pour assurer l'absorption des radicaux libres issus des dérivés peroxydasiques de ces substances étrangères responsables de l'hémolyse.

Alors que l'on est, dans l'ensemble assez bien renseigné sur les troubles biochimiques du déficit, on ignore à peu près tout du mécanisme intime de l'hémolyse. Pour certains, c'est la formation de méthémoglobine qui est la cause fondamentale du processus ; pour d'autres au contraire, les substances hémolytiques agissent par l'intermédiaire de peroxydes qui provoquent l'oxydation spontanée de l'hémoglobine et du glutathion, accentuant les effets du défaut en G6PD (BEUTLER).

VIEILLESSEMENT DU GLOBULE ROUGE ET G6PD

Les enzymes sont des protéines synthétisées chacune sous un contrôle génétique ; cette synthèse se fait uniquement dans l'érythroblaste. L'hématie ne pouvant synthétiser ses enzymes, vit sur un capital enzymatique acquis mais non renouvelable. Au fur et à mesure de son vieillissement, la quantité d'enzyme diminue, avec pour conséquence importante la baisse de l'énergie disponible, et la mort. Dans le déficit en G6PD, le stock enzymatique érythrocytaire initial est plus ou moins abaissé, ce qui revient en somme à un vieillissement prématuré des hématies. Cet abaissement progressif du taux de G6PD des globules rouges jeunes aux plus âgés a été bien mis en évidence par plusieurs auteurs et par des techniques différentes.

Cette activité enzymatique variable avec l'âge de l'érythrocyte permet de comprendre certains aspects de l'hémolyse au cours des anémies enzymoprives. Lors des crises hémolytiques provoquées, ce sont les hématies les plus vieilles c'est-à-dire les plus carencées en G6PD qui sont détruites. Quelques jours après, lorsqu'il ne persiste plus que des érythrocytes jeunes donc relativement plus riches en G6PD, l'hémolyse s'arrête malgré la prise quotidienne des médicaments. Il s'installe alors un état d'équilibre dans la population érythrocytaire grâce à une activité compensatrice de la moëlle. Cependant, si le sujet interrompt ses médicaments pour les reprendre quelques semaines plus tard, une nouvelle crise hémolytique identique à la première survient, par destruction brutale des hématies qui ont eu, dans

l'intervalle, le temps de vieillir. L'on comprend également les valeurs faussement normales du taux de G6PD que l'on trouve parfois chez les enzymopéniques après hémolyse.

VARIANTES BIOCHIMIQUES DU G6PD ERYTHROCYTAIRE

Des anomalies de la G6PD existent également sur le plan purement qualificatif. Cette hétérogénéité enzymatique a été démontrée par l'étude des différentes propriétés biochimiques :

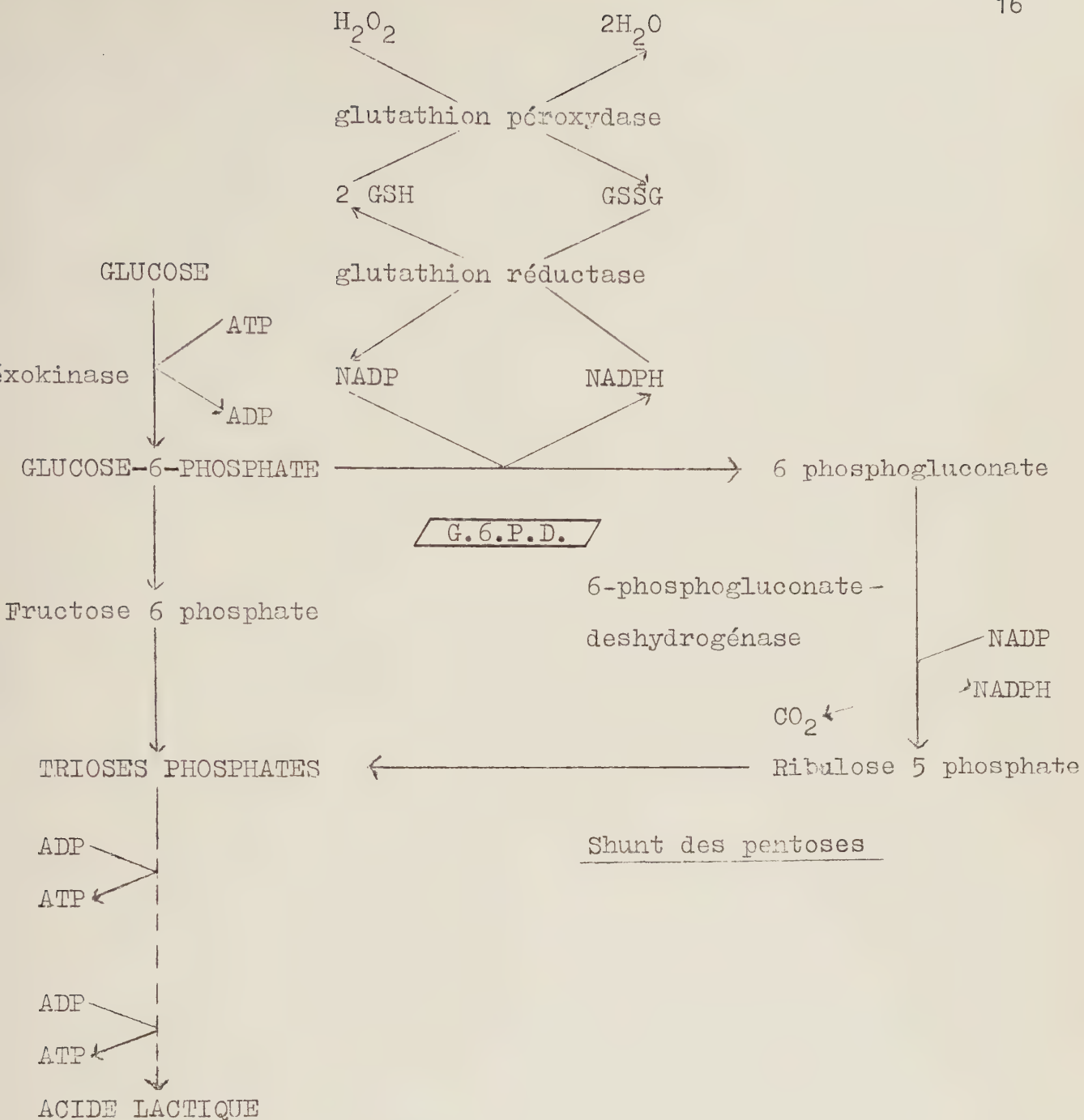
activité enzymatique, mobilité électrophorétique, affinité pour le substrat spécifique, le glucose-6-phosphate, le coenzyme NADP et des analogues structuraux du substrat, courbe d'activité en fonction du PH, thermostabilité.

Le phénotype des variantes isolées d'après ces propriétés est désigné par Gd suivi d'un signe arithmétique +, ± ou - selon le degré d'activité, puis des lettres A ou B pour les 2 variantes initialement décrites ou du nom de la ville, de l'hôpital ou de la contrée où les autres variantes ont été observées. Ces critères biochimiques sont nécessaires et permettent des classifications plus précises. L'électrophorèse de l'enzyme a permis d'identifier 2 variétés principales de migration électrophorétique : le type A, de migration rapide, le type B, le migration lente.

. Le type A- ou "Noir", avec un déficit relativement peu prononcé. Les accidents hémolytiques sont essentiellement provoqués par des antipaludéens.

. Le type B- ou "Non-Noir", avec un déficit plus accentué. Les accidents sont provoqués non seulement par la primaquine mais aussi par de nombreuses drogues et par certains végétaux, principalement les fèves.

De très nombreuses variantes ont été actuellement décrites et cette liste ne cesse de s'allonger : certaines s'accompagnent de déficit enzymatique, d'autres non et la diminution de l'activité enzymatique s'accompagne, ou non, de manifestations hématologiques ; c'est ainsi qu'il a été décrit en France, chez un petit enfant dont les parents sont originaires de Grande Kabylie (Algérie) une nouvelle variété d'enzyme à activité diminuée qui porte le nom de type kabyle ; il s'agit d'une variante à activité enzymatique diminuée avec manifestations cliniques spontanées qui réalise donc une anémie hémolytique chronique non sphérocytaire. Cet aspect du déficit en G6PD laisse donc ouvert un large horizon d'étude de cette enzymopathie.



ie d'Embden-Meyerhof

GLYCOLYSE INTRAERYTHROCYTAIRE

ET ROLE DU GLUTATHION

3 - ETUDE GENETIQUE

C'est BROWNE et CHILDS qui définirent en 1957 le mode de transmission génétique du déficit en G6PD : tare héréditaire liée au sexe. Le gène responsable de la tare est supporté par un chromosome sexuel X. Ce gène s'exprime intégralement chez le mâle mais l'on n'observe pas de transmission de père à fils. Les femmes transmettent la tare à leurs filles et garçons indistinctement. Les hommes porteurs de la tare sont hémizygotes et toujours cliniquement atteints. De même, chez les très rares femmes homozygotes le déficit est prononcé. Le plus souvent, les femmes atteintes sont hétérozygotes et dans ce cas le déficit est par contre soit inapparent, soit intermédiaire ; ce qui explique que lors des enquêtes de dépistage on trouve plus d'hommes atteints que de femmes. Chez la femme hétérozygote ces variations s'expliquent par l'hétérogénéité de la population érythrocytaire où selon l'hypothèse de la mosaïque chromosomique, certaines cellules ayant comme chromosome quiescent l'X taré ont un taux de G6PD normal, d'autres comme chromosome inactif l'X normal sont déficientes en G6PD ; l'activité enzymatique globale résulte de la proportion relative de ces 2 populations érythrocytaires.

Les recherches poursuivies depuis de nombreuses années par les généticiens ont abouti à la connaissance du groupe de liaison portée par le chromosome X, c'est-à-dire des autres caractères liés au sexe, et à la localisation du locus de la G6PD. Ce locus est proche des 2 gènes contrôlant la vision des couleurs (daltonisme). Cependant notre connaissance de la répartition de ce gène marqueur et des autres gènes sur le chromosome X est encore incomplète.

Malgré tout, de nombreux problèmes restent en suspens, en particulier la pénétrance et l'expressivité de la tare

4 - CLINIQUE ET AGENTS DECLENCHANTS

- CINQ ASPECTS CLINIQUES PEUVENT ETRE DISTINGUES :

1 - L'anémie hémolytique médicamenteuse.

Le déficit en G6PD est généralement asymptomatique dans les conditions normales ; il ne se révèle qu'à l'occasion d'une prise médicamenteuse ou d'une infection. Cette forme, primitivement décrite chez les Noirs américains à la suite de la prise de primaquine, affecte également les populations blanches, surtout d'origine méditerranéenne, après l'absorption d'antipaludéens mais aussi de nombreux autres médicaments d'usage courant : sulfamides, phénacétine, py-amidon, PAS, nitrofurane. Le développement de la crise est très similaire chez les sujets Blancs et Noirs, cependant dans la race blanche l'éventail des produits potentiellement hémolytiques est plus large et la crise hémolytique produite est beaucoup plus sévère ; mais en réalité la sensibilité individuelle est très variable et a été relevée dans la plupart des travaux. L'hémolyse aiguë est d'intensité très variable en rapport avec la variante et le taux d'enzyme et schématiquement la crise se déroule en 3 phases successives :

- une phase d'hémolyse aiguë : elle débute 2 à 3 jours après la prise de la drogue ; il s'installe rapidement des douleurs abdominales et lombaires avec céphalée , fièvre, pâleur, subictère conjonctival, tachycardie ; il n'y a habituellement pas de grosse rate dans ces formes aiguës ; les urines sont foncées parfois noires. Biologiquement on observe une diminution du nombre de globules rouges et de l'hématocrite, la présence de corps de Heinz pendant la phase d'installation de l'hémolyse, une hémoglobininurie ; enfin il apparaît une réti-

culocytose parfois importante. Cette phase aiguë ne dure que 7 à 12 jours même si le médicament toxique continue à être administré.

- une phase de guérison qui s'étale du 10ème au 40ème jour : la réticulocytose reste élevée, le nombre des globules rouges et l'hématocrite remontent lentement pour atteindre la valeur normale aux environs de la 5ème ou 6ème semaine.

- une phase d'équilibre ou de résistance : il n'y a plus d'anémie ; cependant, il persiste une discrète hémolyse objectivée par la diminution de la durée de vie des hématies et compensée par une augmentation de l'érythropoïèse. A cette phase, une nouvelle poussée d'hémolyse peut être provoquée seulement par l'augmentation des doses du médicament. Si l'on arrête la prescription médicamenteuse et qu'on la reprenne après quelques jours, aucune nouvelle crise n'apparaît ; mais la reprise du traitement après 3 ou 4 mois déclenche une récurrence identique à la poussée initiale par destruction des hématies qui ont vieilli durant cette période d'abstention thérapeutique.

2 - Le favisme.

C'est une anémie hémolytique aiguë majeure qui est l'apanage exclusif des sujets déficients en G6PD d'origine méditerranéenne (Italie, Grèce, Turquie, Israël, Afrique du Nord) ou asiatique ; elle ne se rencontre jamais chez les Noirs.

L'aliment en cause est la fève ; c'est une légumineuse papilionacée du genre *Vicia faba*. Ces graines sont absorbées crues ou cuites, plus rarement à l'état sec sous forme de

farine. La consommation est essentiellement saisonnière, ce qui explique le maximum de fréquence des accidents à la fin du printemps. Dans quelques cas, les crises hémolytiques peuvent être déclenchées à la suite d'absorption du lait provenant d'une nourrice ou d'une chèvre qui avaient mangé des fèves. Enfin certains sujets peuvent faire une hémolyse aiguë provoquée par la simple inhalation des pollens de la fleur en passant au printemps à proximité des champs de culture.

Discrète chez l'adulte, la crise hémolytique est très sévère chez l'enfant. Elle survient surtout chez les garçons, quelques heures à 2 jours après la consommation de fèves ; le tableau clinique est très alarmant avec un début brutal, fièvre, céphalées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et lombaires, pâleur et subictère ; la rate est généralement normale ou légèrement augmentée de volume ; l'hémoglobinurie peut se compliquer d'anurie. La mort peut survenir par suite de l'anémie aiguë ou des complications rénales qui nécessitent toujours un traitement d'urgence.

Chez l'adulte, les troubles consistent en une poussée urticarienne accompagnée de céphalée, de nausées et d'un subictère avec une anémie discrète.

C'est un extrait pyranidique, isolé des fèves et dont l'action est comparable à celle de l'acétyl-phénylhydrazine, qui semble être responsable de l'hémolyse. Mais il faut souligner qu'il existe de très grandes variations dans la susceptibilité des malades. Plusieurs facteurs dont la nature du produit, son mode de cuisson, les quantités ingérées, mais aussi un facteur sérologique ou immunologique surajouté, semblent intervenir

dans le déclenchement de la crise.

3 - L'ictère hémolytique néo-natal par défaut en G6PD.

Particulièrement fréquent en Grèce et en Sardaigne, il a été également décrit en Chine. L'aspect clinique est celui d'une anémie hémolytique aiguë néo-natale sans autre particularité que l'absence d'incompatibilité Rh ou ABO ; cet ictère hyperbilirubinémique, à bilirubine libre, nécessite souvent l'exsanguino-transfusion et peut se compliquer d'ictère nucléaire. Cet ictère peut être spontané, sans cause apparente décelable, mais parfois favorisé par la prise ou même la simple application de certains médicaments (vitamine K, sulfamides).

4 - L'anémie hémolytique chronique non sphérocytaire.

Elle est par contre beaucoup plus rare et ne se voit que chez le sujet "non Noir" ; elle a été décrite chez quelques Caucasiens aux Etats-Unis, en Europe Occidentale et également en Iran et au Japon. Elle se révèle dans la moitié des cas dès l'enfance, le plus souvent par un ictère néo-natal. La séméiologie est celle d'une hémolyse chronique modérée avec les complications habituelles, ulcères de jambe, hémosidérose, lithiase biliaire, mais avec une résistance globulaire normale, sans sphérocytoses ni autre anomalie morphologique des hématies, ni hémoglobine anormale ; la durée de vie des hématies est très diminuée et le taux de G6PD est très bas, presque nul. Cette évolution chronique est émaillée de poussées hémolytiques aiguës plus ou moins graves, déclenchées par des drogues ou des infections. La splénectomie est inefficace.

5 - La forme latente sans manifestations cliniques ni hématologiques.

Elle est fréquente ; souvent dépistée fortuitement ou au cours d'enquêtes systématiques des populations, elle pose le problème du mécanisme même de l'hémolyse au cours du déficit en G6PD ; car, bien souvent, les sujets qui en sont porteurs ont été soumis aux causes déclenchantes de l'hyperhémolyse sans que celle-ci ne soit produite.

I - LES AGENTS DECLENCHANTS :

Le déficit enzymatique en G6PD est très souvent latent et se révèle soit lors de la prise de certains médicaments, soit lors de l'ingestion ou de l'inhalation de fèves, voire d'autres végétaux, soit, et avec une aussi grande fréquence, au décours de diverses infections bactériennes ou virales, aiguës ou chroniques. Enfin, le déficit hémolytique peut apparaître au cours de troubles métaboliques tels que l'acido-cétose diabétique.

1 - Médicaments responsables d'hémolyse chez les sujets déficients en G6PD (d'après B. Dreyfus).

- . Acétanilide
- . Acide acétylsalicylique*
- . Acétophénétidine (phénacétine)
- . Antipyrine**
- . Pyramidon**
- . Primaquine
- . Pamaquine
- . Pentaquine
- . Quinacrine
- . Naphtalène
- . Vitamine K (hydrosoluble)
- . Trinitrotoluène
- . Bleu de méthylène
- . Acide ascorbique

- . Sulfanilamide
- . Sulfapyridine
- . N Acétylsulfanilamide
- . Sulfacétamide
- . Sulfisoxazole*
- . Thiazosulfone
- . Salicylazosulfapyridine
- . Sulfoxone
- . Sulfaméthoxypyridazine

- . Furazolidine
- . Nitrofurantoïne
- . Chloramphénicol**
- . Acide para-amino-salicylique

- . Dimercaptol (B. A. L.)
- . Phénylhydrazine
- . Quinine**
- . Quinidine**

* Seulement à faibles doses

** Ces produits sont responsables d'accidents seulement chez les Caucasiens.

2 - Substances végétales.

- . Les fèves, à l'origine du favisme.
- . Autres végétaux : petits-pois, haricots verts, asperges.

3 - Maladies aggravantes.

Le déficit en G6PD a été en particulier décrit lors de :

- . infection à virus influenza
- . hépatite virale
- . fièvre typhoïde
- . leptospirose
- . acido-cétose diabétique

5 - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU DEFICIT EN G6PD

Le déficit en G6PD ne s'accompagne d'aucune anomalie caractéristique des constantes érythrocytaires et son diagnostic repose uniquement sur des données biochimiques. Plusieurs méthodes ont été décrites. Toutes fournissent des résultats satisfaisants dans le sexe masculin à distance des accidents hémolytiques aigus ; immédiatement après ceux-ci, en effet, la population érythrocytaire est faite d'hématies jeunes contenant l'enzyme, alors qu'ont disparu les hématies vieilles à activité enzymatique faible. Chez la femme, les résultats sont moins nets et parfois faussement négatifs.

1 - LES EPREUVES DEPISTANT LES CONSEQUENCES DU DEFICIT EN G6PD.

- a - La recherche des corps de Heinz : l'incubation des globules rouges en présence d'acétyl-phénylhydrazine provoque dans plus de 40 % des hématies de nombreux corps de Heinz ; mais ce test est également positif au cours des intoxications méthémoglobinisantes que des déficits en glutathion réductase.
- b - Le dosage du taux de glutathion réduit : dans les hématies déficientes en G6PD, ce taux est diminué du fait du déficit en NADPH.
- c - Le test de stabilité du glutathion réduit : il consiste à mesurer le taux du glutathion réduit (GSH) après incubation des hématies avec de l'acétyl-phénylhydrazine. Chez le sujet normal le taux initial de GSH reste inchangé ou s'abaisse peu, alors que chez le sujet déficient ce taux s'abaisse dans tous les cas rapidement et franchement.

2 - LES EPREUVES DE DEPISTAGE SIMPLES APPLICABLES AUX ENQUETES SYSTEMATIQUES DES POPULATIONS.

- a - Tests de réduction de colorants (bleu de crésyl, bleu de méthylène...) : le NADPH résultant de l'action de la G6PD détermine une décoloration qui est retardée chez les sujets déficients.

b - Test de Brewer de réduction de la méthémoglobine : d'exécution facile, il est plus couramment utilisé. Sous l'action du nitrite de sodium, l'hémoglobine est oxydée en méthémoglobine ; puis sous l'effet du bleu de méthylène qui stimule la voie des pentoses, il se forme le NADPH qui servira à réduire la méthémoglobine. Le taux de méthémoglobine résiduelle très faible ou nul chez le sujet normal, reste élevé chez le sujet déficient.

3 - LE DOSAGE DE L'ACTIVITE ENZYMATIQUE ENG6PD.

Il se fait par méthode spectrophotométrique, en suivant en ultra-violet l'augmentation de la densité optique qui accompagne la production de NADPH, qui a une absorption spécifique dans l'ultra-violet à 340 millimicrons, à partir du NADP, lors de la réaction enzymatique. C'est une technique de choix, mais d'exécution délicate et onéreuse. Les résultats sont exprimés, suivant les auteurs et la technique utilisée, en unités internationales (U.I.) en fonction du volume érythrocytaire ou du taux d'hémoglobine. Ces chiffres sont élevés chez le nouveau-né jusqu'à 3 mois, et dans certaines anémies hémolytiques du fait du rajeunissement de la population érythrocytaire.

4 - L'ELECTROPHORESE EN GEL D'AMIDON OU SUR BANDE D'ACETATE.

Elle permet non seulement de déterminer le type électrophorétique A ou B - le type A spécifique aux populations noires plus rapide que le type B commun à toutes les populations - mais aussi d'estimer le déficit en fonction de l'importance de la tâche.

6 - REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA TARE

I - DANS LE MONDE.

Le déficit a été décrit sur tous les continents ; on estime actuellement à plus de 100 millions les sujets atteints mais le nombre effectif des porteurs de la tare est certainement plus élevé car les femmes hétérozygotes phénotypiquement normales sont difficiles à dépister. Ce déficit est présent dans toutes les races mais avec des fréquences très inégales. Il s'agit presque toujours de certaines races dont la répartition géographique recouvre en gros les territoires où la thalassémie et le paludisme à *plasmodium falciparum* sont fréquents. Il semble que ces anomalies permettent le maintien de la tare.

On peut remarquer l'existence de 3 foyers principaux :

- l'Afrique Noire avec un taux élevé : 1 à 25 % environ
- le Bassin Méditerranéen avec des fréquences variables : 0,5-30 %
- la Thaïlande avec le taux considérable de 36 %.

En Amérique : rare dans la population blanche, la tare est plus fréquente chez les Noirs.

En Afrique : c'est surtout le Centre (Congo, Kenya) qui est concerné ; l'Est et l'Ouest (Ethiopie, Sénégal) sont relativement moins atteints.

Dans le Bassin Méditerranéen : le déficit en G6PD assez fréquent dans la région orientale (Egypte, Liban) et au Nord-Est (Grèce, Sardaigne) tend à diminuer vers l'Ouest ; en effet, rare sur la côte méditerranéenne d'Espagne et de France, nous la trouvons au taux de 2 à 3 % en Algérie.

En Europe occidentale : la tare est exceptionnelle ; quelques cas seulement ont été rapportés en Grande Bretagne, en France et en Belgique.

Au Moyen Orient : la tare est fréquente chez les Juifs.

Sephardims, mais les taux les plus élevés sont trouvés dans les communautés originaires du Kurdistan, du Caucase et de la Perse.

En Asie : des taux élevés ont été notés en Thaïlande.

EN ALGERIE.

En 1965, dans une statistique portant sur 500 personnes, SUAUDEAU trouve une fréquence d'enzymopénie de 2,90 % pour l'ensemble de l'Algérie, avec un taux plus élevé pour la Kabylie (3,45 %).

En 1968, au Centre Algérien de Transfusion Sanguine, sur 1 397 donneurs de sang masculins, BENABADJI a trouvé un chiffre à peu près semblable : 3,14 %.

Alger ville, avec un taux de 2,7 % semble le reflet de toute l'Algérie ; d'ailleurs il est connu qu'avec l'exode rural, la population de la capitale est d'origine diverse, avec une légère prédominance Kabyle. D'autre part, il faut noter une nette prédominance de la tare dans la plaine de la Mitidja (6,8 %), autrefois fortement impaludé, et dans les régions sahariennes (Oasis : 6 %) où l'apport Noir est indéniable. Mais les quelques électrophorèses pratiquées au Centre Algérien de Transfusion Sanguine sont toutes du type B.

Actuellement, au Centre de Transfusion Sanguine, des travaux portant sur un nombre croissant de sujets déficitaires, visent l'identification du type biochimique du déficit en G6PD présent en Algérie.

REPARTITION DU DEFICIT EN G6PD DANS LE MONDE

AMERIQUE

Population Blanche	rare
Population Noire	5 - 17 %

AFRIQUE

Occidentale	
. Sénégal	5 - 12 %
Centrale	
. Angola	17 - 27 %
. Congo	6 - 23 %
. Ghana	24 %
. Kenya	2 - 25 %
Ethiopie	rare
Sud	3 - 4 %
Madagascar	14 - 16 %
Du Nord	
. Algérie	0 - 12 %
. Lybie	1 %
. Egypte	10 - 26 %

EUROPE

Occidentale	rare
Centrale	0 - 1 %
Méditerranéenne	
. Espagne	rare
. Italie Nord	0,2 - 1 %
. Sardaigne	35 %
. Grèce	1 - 32 %

ASIE

Proche Orient

. Liban	0 - 6 %
. Arabie	1 - 24 %
. Iran	0 - 8 %

Chine	2 - 6 %
-------	---------

Inde	0 - 10 %
------	----------

Sud Ouest

. Indochine	1 - 6 %
. Malaisie	1 - 24 %
. Thaïlande	1 - 33 %

OCEANIE

Australie	rare
-----------	------

Nouvelle Guinée	0 - 33 %
-----------------	----------

REPARTITION DU DEFICIT EN G6PD EN ALGERIE

DEPARTEMENTS	NOMBRE DE SUJETS EXAMINES	DEFICIT EN G6PD	POURCENTAGE
ALGER			
. Alger ville	364	10	2,7
. Alger sahel	88	6	6,8
. Blida	51	1	2
. Menerville	46	1	2,2
Total	549	18	3,2
GRANDE KABYLIE	136	4	2,9
MEDEA	126	2	1,5
EL-ASNAM	82	4	4,8
SETIF	138	2	1,4
CONSTANTINE	83	1	1,2
AURES	50	1	2
ANNABA	27	—	—
OASIS	33	2	6
MOSTAGANEM	5	1	—
ORAN	10	1	—
SAIDA	2	—	—
TIARET	3	—	—
TLEMSEN	7	—	—
ALGERIENS : lieu de naissance non précisé	146	8	5,4
ALGERIE	1 397	44	3,14

- II -

O B S E R V A T I O N S

Parmi les nombreuses personnes dont le déficit en G6PD a été décelé au Centre de Transfusion Sanguine de l'hôpital Mustapha, nous n'avons pu retrouver que 20 familles des malades qui ont été déjà hospitalisés pour un accident hémolytique aigu dans la période de 1969 à 1973 ; nous avons donc recueilli 18 observations dans les différents C.H.U. d'Alger et 2 observations à l'hôpital d'El-Attaf.

OBSERVATION N° 1

L'enfant A... Ahmed, originaire de Grande Kabylie, a été hospitalisé à l'hôpital Béni-Messous d'Alger le 3 juillet 1973 à l'âge de 6 ans et demi pour une anémie aiguë avec des urines franchement rouges.

Le début des troubles remonte à la veille marqué par l'apparition de douleurs abdominales et lombaires accompagnées de vomissements alimentaires peu abondants ; cet état est rapidement suivi par l'installation de lipothymies et d'une pâleur croissante ; la constatation d'émission d'urines rouges finit par alarmer les parents ; auparavant l'enfant souffrait d'une rage de dent qu'il a tentée de calmer par la prise de 2 comprimés d'Aspro quelques heures avant l'accident. A son admission, l'examen clinique note une pâleur intense, un subictère conjonctival, une température à 38°, un abdomen souple et respirant bien sans hépatosplénomégalie, des fosses lombaires libres ; il n'existe pas de signes méningés, la conscience est lucide ; l'examen cardiovasculaire note une tachycardie à 110/mn ; l'appareil pleuropulmonaire est normal ; le reste de l'examen n'apporte rien de particulier. Le diagnostic d'anémie hémolytique aiguë est posé et une transfusion de 250 cc de sang isogroupe est effectuée avant les examens complémentaires.

Dans les antécédents personnels, l'interrogatoire ne révèle aucune notion pathologique notable. Dans les antécédents familiaux, le père et la mère sont bien portants, sans passé morbide particulier ; par contre dans la fratrie, on note le décès d'un de ses frères qui présentait un ictère de nature non précisée.

Devant ce tableau d'anémie hémolytique aiguë, cette prise médicamenteuse quelques heures avant l'accident et cette notion d'ictère dans la fratrie, le déficit enzymatique en G6PD est évoqué.

Le 1er bilan biologique montre : Hte 21 % ; GR 2,4 millions par mm^3 ; GB 14 500 ; plaquettes 350 000 ; réticulocytes 4,5 % ; bilirubine conjuguée 34,5 mg/l, libre 21,5 mg/l ; le reste des tests hépatiques est normal ; urines : culot nul, absence de sels et de pigments biliaires, forte hémoglobinurie ; diurèse 1 l/24^h ; urée sanguine 0,35 g/l ; ionogramme sanguin normal. Le 2^e volet d'examen paracliniques montre : G.6.P.D. : test de Brewer positif et taux d'activité de la G6PD : 1,66 UI/g d'Hb (taux normal : supérieur à 5 unités internationales par gramme d'hémoglobine) ; électrophorèse Hb N1 ; test de falciformation négatif.

Dès lors il est confirmé qu'il s'agit bien d'une anémie hémolytique aiguë par déficit globulaire en G6PD avec hémoglobinurie. Progressivement on note une amélioration clinique, les téguments et les muqueuses se recolorent, les urines deviennent plus claires, le subictère s'efface. La convalescence est très rapide et l'enfant sort guéri 15 jours plus tard.

L'enquête familiale a permis d'examiner 6 personnes ; 1 frère (Brewer +, activité G6PD 1,47 UI/g Hb) et 1 soeur (Brewer +, activité G6PD 3,23 UI/g Hb) du malade sont porteurs du déficit en G6PD, mais aucune de ces personnes ne serait sujette à des épisodes hémolytiques ; la famille consomme des fèves et aucun accident de favisme n'a jamais été remarqué.



OBSERVATION N° 2

Né le 12/09/1970, le nourrisson B... Mohamed Ouali dont les parents habitent Alger, est admis à l'hôpital Parnet le 25/10/70 pour un ictère cutanéomuqueux évoluant depuis la veille.

Il est né à terme avec un poids de naissance de 4,050 Kg ; il a crié aussitôt et il n'a pas présenté de cyanoses néo-natale. Au 3^e jour de la vie est apparu un ictère néo-natal sans incompatibilité foeto-maternelle (mère et enfant étant du groupe A rh+) ; cet ictère d'abord conjonctival s'est généralisé en 48^h ; les selles étaient normalement colorées, les urines foncées ; il n'y avait pas de signes hémorragiques, ni de troubles neurologiques ; l'ictère a persisté une dizaine de jours puis il a regressé spontanément ne nécessitant aucune thérapeutique en particulier pas d'exsanguinotransfusion. Dans les antécédents familiaux, il n'existe ni épisode ictérique, ni notion de favisme.

A l'Âge de 44 jours le 25/10/70, il est hospitalisé pour un ictère franc, généralisé aux téguments et aux muqueuses et évoluant depuis un jour ; le nourrisson n'a pas vomi, ses selles sont bien colorées, les urines foncées, l'anoréxie progressive, la température à 37° 6, le pouls à 105/mn. IL existe une pâleur, une hépatomégalie à un TDD, une pointe de rate ; on ne note ni signes hémorragiques ni troubles neurologiques.

Il semble que 5 jours auparavant il a présenté un petit syndrome infectieux qui a motivé une consultation et un traitement médical ambulatoire dont on n'arrive pas à préciser la nature.

Le bilan biologique donne les résultats suivants : Hte 26 % ; GR 2,8 M ; réticulocytes 3 % ; GB 20 600 ; plaquettes 280 000 ; bilirubine directe 16 mg/l, indirecte 49 mg/l ; urines : absence de corps anormaux, pas d'hémoglobinurie ;

les autres tests hépatiques sont sensiblement normaux ; l'électrophorèse de l'hémoglobine est normale, le test de falciformation négatif ainsi que le test de coombs.

G6PD : Brewer positif, taux d'activité : 0,14 UI/ml GR : taux franchement abaissé (taux normal : 1 à 1,5 unités internationales par millilitre de globules rouges).

Le malade reçoit un traitement symptomatique et 100 cc de sang ; l'évolution est progressivement favorable, l'E.G. s'améliore, l'appétit revient, l'ictère s'atténue, la splénomégalie regresse. Le nouveau bilan biologique montre le 3/11/70 : Hte 35 % ; GR 3,68 M avec 6 % de réticulocytes ; GB 8 600 ; bilirubine directe 4 mg/l et indirecte 7 mg/l.

L'enquête familiale a permis d'examiner 8 personnes et le déficit enzymatique a été décelé chez sa grand-mère maternelle (Brewer +, taux 0,50 UI/ml GR), sa mère (Brewer +, taux 2,34 UI/g Hb) sa soeur (Brewer +, taux 3,66 UI/g Hb) et son plus jeune frère Br. +, Tx 0,45 UI/g Hb) ; cependant ils n'ont jamais présenté d'accident hémolytique.

On peu alors conclure que le nourrisson a fait un ictère hémolytique à la naissance suivi d'une anémie hémolytique aiguë, tous les deux par déficit en G6PD.

Une nouvelle consultation 2 mois après sa sortie a montré les résultats suivants : bon état clinique ; GR 3,8 M , réticulocytes 3,5 % ; elle a confirmé le déficit en G6PD : Brewer + et taux de G6PD : 0,20 UI/ml GR. Le dernier contrôle 3 mois plus tard nous a permis d'éliminer une anémie hémolytique chronique puisque le nouveau bilan montre : GR 4,45 M ; réticulocytes 2 % ; Hb 11,5 g ; bilirubinémie totale 4 mg/litre.

○ □ suets non examinés



 2025 FORM 01X

suppl. déficiente en G6PD

THE LANCET TEMPLE, LONDON
(Malik B... Mohamed...)

OBSERVATION N° 3

S... Samir, 2^e enfant de parents non consanguins habitant Belcourt, est né le 30/08/70 au poids de 3,200 Kg au terme d'une grossesse sans particularité. Il est présenté en consultation à l'hôpital Parnet à Alger à l'âge de 6 jours en raison d'un ictère grave apparu au 4^e jour.

Cet ictère cutanéomuqueux est intense, isolé, sans décoloration des matières ni pigmentation des urines ni troubles digestifs. A l'examen le 4/09/70 le poids est 3,230 Kg, la taille de 54 cm. La palpation abdominale est normale : le foie déborde le rebord costal d'un travers de doigt et la rate n'est pas perçue ; l'examen neurologique note une hypotonie, une diminution des mouvements spontanés mais les réflexes archaïques sont présents ; l'anémie clinique est discrète ; les urines sont foncées et les matières normalement colorées. Le nouveau-né n'est pas fébrile.

Le bilan biologique est le suivant ; la mère est B rh négatif et l'enfant AB rh négatif ; Hte 23 % ; GR 2,25 M ; réticulocytes 2 % ; GB 13 000 ; urines : absence d'Hb ; la recherche d'anticorps inutiles chez la mère est négative ; bilirubine libre 155 mg/l ; le reste du bilan hépatique n'est pas perturbé. Le 4/09/70 la bilirubine libre est à 178 mg/l et une exsanguino-transfusion est envisagée mais un nouveau contrôle le lendemain de la bilirubine libre montre un taux de 107 mg/l et l'on sursoit l'exsanguino-transfusion ; on prescrit dès lors 75 cc de plasma et 2 cg de gardénal. Le taux de bilirubine continue à décroître lentement, l'ictère s'atténue parallèlement pour s'effacer complètement au bout de 16 jours ; la courbe de poids s'améliore, l'appétit revient.

Un nouveau bilan biologique pratiqué le 20/09/70 montre :
Hte 31 %; GR 3,4 M ; GB 8 200 ; réticulocytes 3,5 % ; test
de falciformation négatif et électrophorèse de l'hémoglobine
normale ; G6PD : Brewer positif et dosage G6PD : 0,33 UI/ml GR.

Dans les antécédents familiaux on ne retrouve pas de
passé morbide particulier ; l'étude biologique de la famille
n'a pas pu être faite, celle-ci ne s'étant pas présentée au
Centre de Transfusion Sanguine pour subir le dosage de la
G6PD.

Le contrôle médical du malade 2 mois plus tard a
noté une guérison clinique et une normalisation des examens
biologiques ; seul persiste un abaissement du taux de la
G6PD (0,25 UI/ml GR) signant le déficit enzymatique.

OBSERVATION N° 4

L'enfant A... Djillali, âgé de 13 ans et habitant Alger, est admis à l'hôpital Mustapha le 6/01/69 pour une anémie hémolytique aiguë.

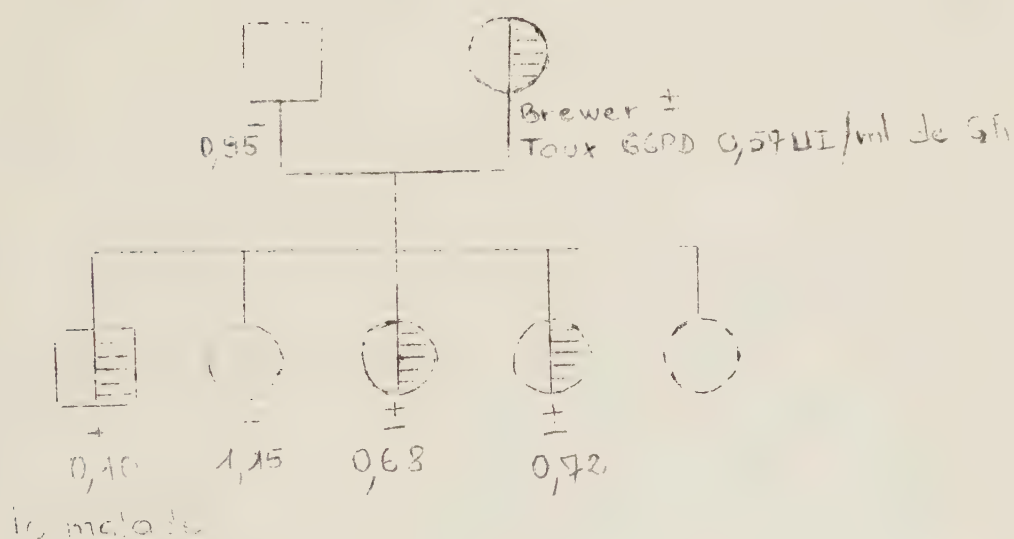
Il a été évacué de l'hôpital d'El-Kettar où il a séjourné durant 5 jours ; le début de l'épisode remonte à 3 jours auparavant marqué par l'apparition brutale de : céphalée, fièvre élevée et douleurs abdominales ; le lendemain, le sujet a présenté un ictère d'intensité moyenne et des émissions d'urine rouge. L'examen notait un E.G. conservé, une température à 38° 5, un subictère, une pâleur intense, l'absence d'hépatosplénomégalie.

Les examens complémentaires montraient le 2/01/69 : GR 1,45 M ; GB 6 200 avec PN 54 % ; urines hémoglobinurie ; les hémocultures sont stériles ; le malade a été transfusé ; aucun antécédent morbide n'a été noté en particulier il n'y avait ni ictère néo-natal ni épisode ictérique.

A son entrée en hématologie, le malade est anémié (Hte 20 %) ; l'examen clinique ne montre rien d'anormal : il n'y a pas de subictère, ni d'adénopathies, ni d'hépatosplénomégalie ; on procède à un certain nombre d'investigations pour essayer d'expliquer cette anémie : réticulocytes 8,5 % ; bilirubine directe 0 mg/l indirecte 3,7 mg/l ; la moëlle osseuse se montre très riche et très active avec même une hyperplasie de la lignée érythroblastique ; à l'électrophorèse de l'Hb, il s'agit d'une Hb A normale ; il n'existe pas d'auto-anticorps ; enfin on recherche la possibilité d'une anémie enzymoprive et il s'avère qu'il s'agit d'un déficit en G6PD : test de Brewer positif et taux d'activité de la G6PD :

0,10 UI/ml GR ; par conséquent il s'agit d'une anémie hémolytique par G6PD ; le facteur déclenchant n'a pas été retrouvé (pas de prise médicamenteuse, ni d'ingestion de fèves). Le malade quitte le service le 23/01/69 guéri avec un hématocrite à 43 %, l'anémie s'étant réparée spontanément.

L'étude familiale a porté sur 5 personnes et a permis de déceler 3 porteurs de déficit enzymatique : la mère (Br. $\pm$, Tx 0,57 UI/ml GR) et 2 soeurs du malade (Br. $\pm$, Tx 0,68 et 0,72 UI/ml GR), mais selon leurs souvenirs, elles n'ont jamais présenté d'accident hémolytique.



OBSERVATION N° 5

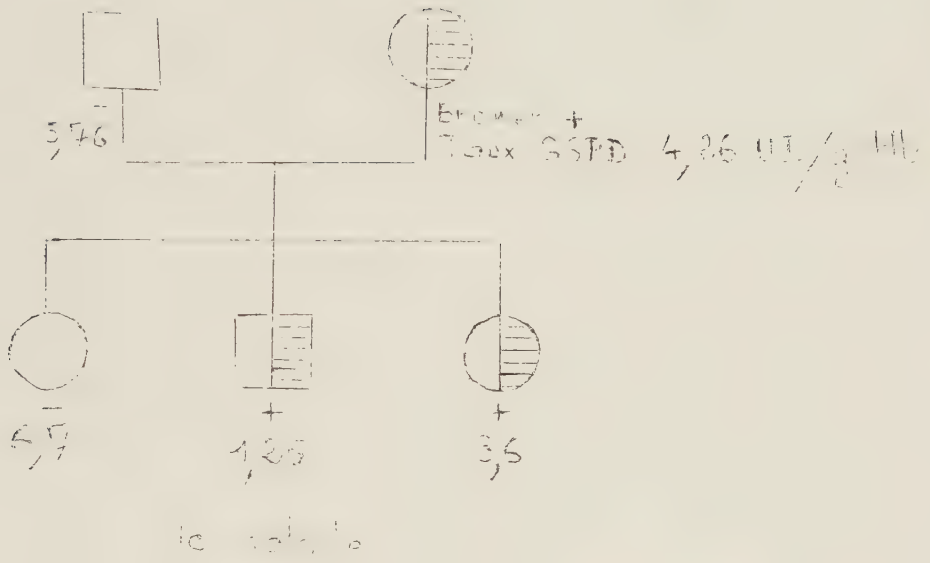
L'enfant R... Abdenacer âgé de 3 ans, dont les parents habitent Boufarik, est admis à l'hôpital Parnet le 12/01/73 pour un bilan hématologique.

Le malade s'est déjà présenté 8 jours auparavant au service de garde pour anémie aiguë avec des urines rouges, des douleurs abdominales et une température à 38° évoluant depuis 2 jours. Dans les antécédents personnels on retrouve un ictère néo-natal qui a regressé spontanément. L'examen physique ne notait aucune anomalie en dehors de la pâleur, et le sujet est renvoyé chez lui, faute de place, après avoir reçu une transfusion de 250 cc de sang isogroupe.

A son retour dans le service, l'enfant présente un assez bon E.G., ne souffrant nullement, les urines claires, le teint recoloré ; l'examen physique est négatif, en particulier pas de subictère ni d'hépatosplénomégalie ni de signes hémorragiques.

Le bilan biologique pratiqué à ce moment donne les résultats suivants : GR 3,8 M ; GB 10 400 avec PN 76 % ; réticulocytes 3 % ; plaquettes 280 000 ; Hb 12,6 g ; VS 25/55 ; bilirubine directe 2 ng/l et indirecte 6 mg/l ; tests hépatiques normaux ; conclusion de l'analyse immunoélectrophorétique du sérum : anémie hémolytique ; test de falciformation négatif ; électrophorèse de l'hémoglobine normale ; G6PD : test de Brewer positif et dosage G6PD : 2,99 UI/g d'Hb ; il s'agit donc d'un déficit en G6PD mais l'interrogatoire ne retrouve pas le facteur qui a déclenché la crise hémolytique. Un nouveau contrôle 20 jours après note une guérison clinique et biologique et un dosage G6PD de 1,25 UI/g d'Hb.

L'étude de la famille note un mariage non consanguin ; les parents sont originaire de Djidjelli ; le père est bien portant mais la mère a déjà présenté un épisode anémique sans cause apparente avec un Br. +, Tx 4,26 UI/g Hb ; dans la fratrie, une soeur du malade est porteuse du déficit en G6PD (Br. +, Tx 3,6 UI/g Hb) sans manifestation clinique jusqu'à présent.



5. 10. 11 R...

OBSERVATION N° 6

Le nourrisson B... Mourad, algérois, âgé de 15 mois est hospitalisé à Parnet le 10/05/71 pour une anémie et une splénomégalie.

C'est le 8^e enfant d'un couple de parents non consanguins, né au terme d'une grossesse non troublée ; l'accouchement s'est déroulé normalement et l'état de l'enfant à la naissance était satisfaisant ; il n'y a pas eu de cyanose, ni d'ictère néo-natal. Le seul antécédent morbide notable est la coqueluche qu'il a contracté il y a 7 mois et qui s'est compliquée d'une atelectasie rétractile persistante.

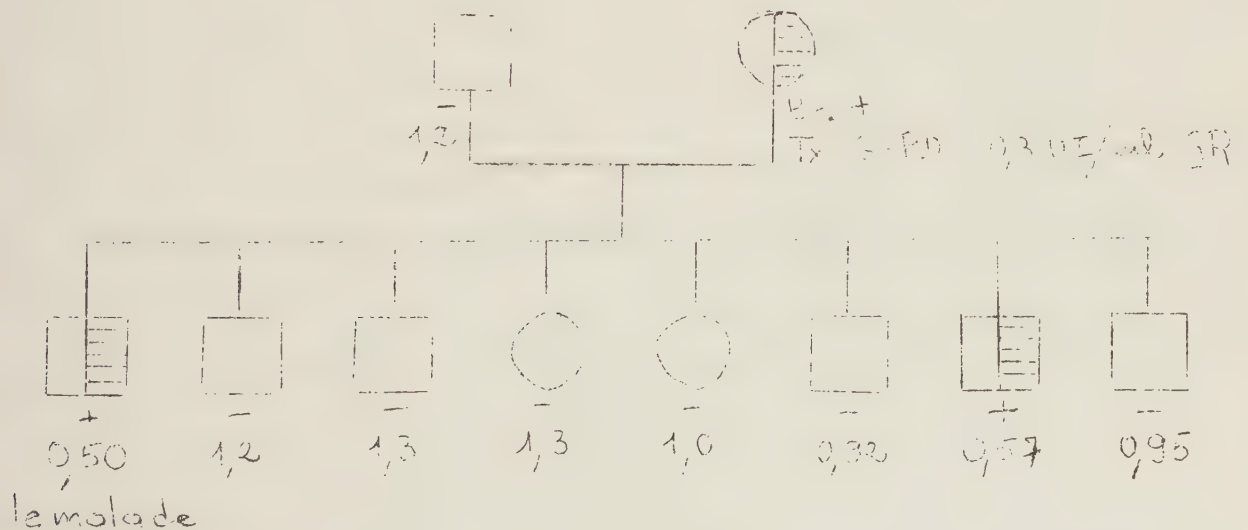
Depuis quelques jours l'enfant présente une pâleur avec subictère sans signes fonctionnels digestifs particuliers ni décalage thermique ; les parents signalent des urines foncées et une anorexie ; à l'examen on est frappé par le teint subictérique des conjonctives et la pâleur des téguments ; on retrouve un foie débordant le rebord costal d'un travers de doigt et une pointe de rate ; le reste de l'examen note des signes discrets de rachitisme et une légère hypotrophie.

Le bilan biologique donne les résultats suivants : GR 1,66 M ; Hte 17 % ; GB 11 300 avec PN 60 % et L 38 % ; Hb 40 % ; les urines contiennent de l'urobiline sans sels ni pigments biliaires ; bilirubine totale 23 mg/l. Le malade reçoit une transfusion de 250 cc de sang isogroupe. Le 20/05/73 : GR 3,06 M ; réticulocytes 8,5 % ; GB 16 200 ; Hte 28 % ; Hb 60 % ; le bilan hépatique ne montre ni signe de nécrose cellulaire, ni signe de rétention biliaire ; les ionogrammes sanguins et urinaires sont normaux ; le test de falciformation est négatif et l'électrophorèse de l'Hb est normale. En fin le dosage de l'activité G6PD donne un taux de 0,50 UI/ml GR et un test de Brewer positif.

L'interrogatoire ne retrouve pas de notion d'ictère, de prise médicamenteuse ou de fèves dans les jours précédents l'accident hémolytique. Le 27/05/73 : GR 3,2 M ; Hte 31 % ; Hb 55 % ; HB 7 900 avec PN 42 % et L 54 % ; réticulocytes : 9 %.

L'évolution clinique a été favorable après une transfusion de 125 cc de sang isogroupe ; la guérison a été progressive et il a fallu plus d'un mois pour observer une régénération correcte en globules rouges et la diminution du taux de réticulocytes.

L'enquête familiale a permis d'examiner les collatéraux et les parents directs ; la mère du malade (Br. +, Tx 0,3 UI/ml GR) et un de ses frères (Br. +, Tx 0,57 UI/ml GR) sont porteurs du déficit mais ils n'ont jamais présenté d'épisode hémolytique.



OBSERVATION N° 7

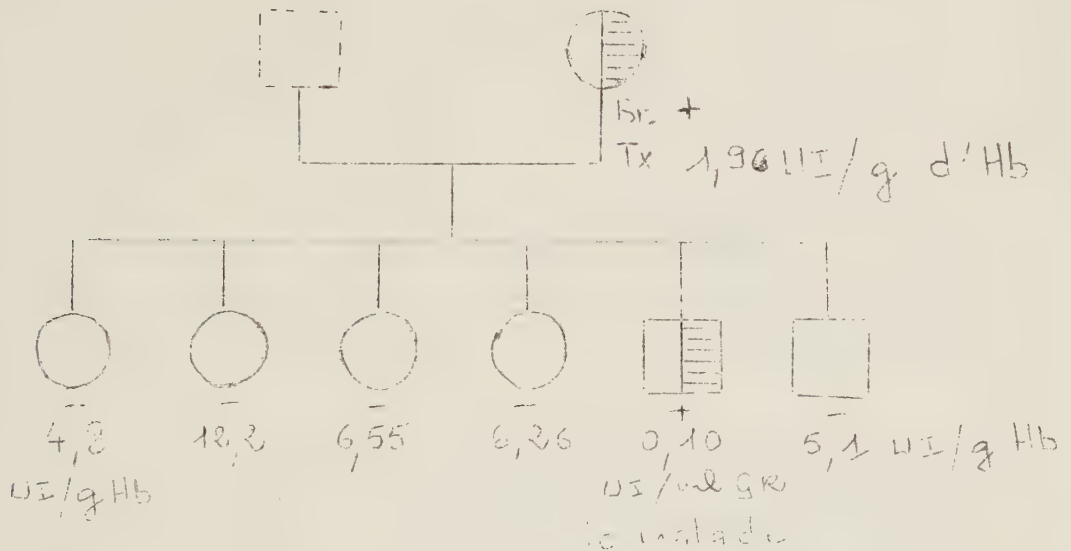
L'enfant R... Azziz, âgé de 3 ans, est hospitalisé à Mustapha, à Alger, le 28/11/70 pour une pâleur intense et des mictions rouges-sang.

Le début de l'affection remonte à la veille marqué par l'apparition des vomissements bilieux et de violentes douleurs abdominales ; le lendemain le sujet signale l'émission d'urine rouge et les parents constatent une pâleur intense des téguments. A l'inspection on est frappé par la pâleur intense et la prostration ; l'examen clinique découvre un subictère, un débord hépatique de un travers de doigt et une discrète splénomégalie ; l'enfant est subfébrile ; le reste de l'examen n'apporte rien de particulier.

Dans les antécédents personnels, un ictère néo-natal est apparu au 5^e jour et a régressé spontanément 6 jours plus tard.

Le bilan biologique est le suivant : GR 2,55 M ; Htc 22 % ; réticulocytes 5 % ; globules blancs 15 000 ; bilirubine conjuguée 22 mg/l, libre 20 mg/l ; les urines rouges contiennent de l'hémoglobine. G6PD : test de Brewer positif et dosage enzymatique : 0,14 UI/ml GR. Le reste du bilan est normal. Durant son hospitalisation l'enfant reçoit une transfusion de 150 cc de sang isogroupe et il n'est soumis à aucune autre thérapeutique ; la convalescence est rapide et l'enfant sort guéri, 13 jours plus tard. Le malade revient au contrôle médical un mois après et le nouveau bilan montre que l'anémie est totalement réparée et il ne persiste plus aucun signe d'hyperhémolyse ; par contre le test de Brewer est toujours positif et le taux d'activité de la G6PD est plus effondré : 0,1 UI/ml GR ; le facteur déclenchant l'accident hémolytique n'a pas pu être retrouvé (ni prise médicamenteuse, ni ingestion de fèves avant l'épisode).

Les parents du malade sont cliniquement indemnes et ne signalent aucun épisode ictérique ou anémique ; l'étude biologique a porté sur 6 personnes et a permis de découvrir la tare enzymatique chez la mère du malade (Br. +, Tx 1,96 UI/g Hb) qui toutefois n'a jamais présenté d'accident hémolytique.



OBSERVATION N° 8

Monsieur C... Mohamed, âgé de 25 ans, habitant Alger, est adressé à l'hôpital Mustapha le 6/01/69 pour un ictère.

Le début de la maladie remonte à 2 jours marqué par l'apparition brutale de douleurs lombaires, céphalées, frissons, vertiges et des vomissements ; le lendemain, fébrile et asthénique, le malade s'aperçoit que ses téguments jaunissent et que ses urines deviennent rouges sombres. A son admission, le malade est pyrétique, fatigué ; l'ictère cutanéomuqueux est intense ; il n'y a pas de signes hémorragiques ; la température est à 38°, la diurèse basse à 500 cc/24^h faite d'urine rouge ; l'examen somatique ne montre rien de particulier par ailleurs ; le pouls est à 90/min, la TA à 12,5/7 ; on ne note pas d'hépatosplénomégalie ni de circulation collatérale ; les fosses lombaires sont libres mais légèrement sensibles. L'interrogatoire relève dans les antécédents personnels un ictère survenu en 1952 à la suite d'une ingestion de fèves et qui a régressé au bout de 10 jours. Le diagnostic d'anémie hémolytique aiguë est envisagé devant ce tableau clinique.

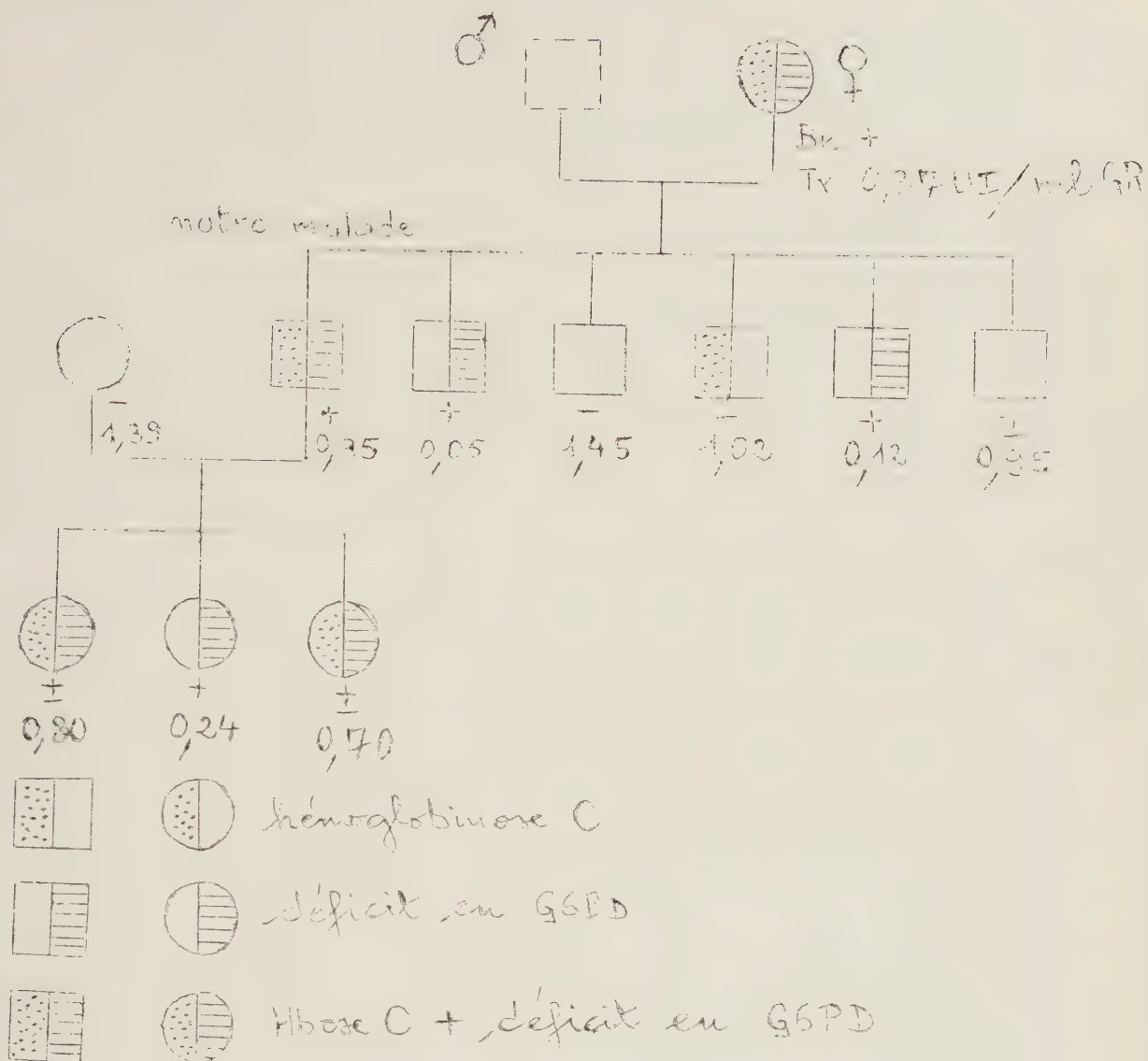
Le bilan biologique pratiqué le lendemain montre : Hte 23,5 % ; GR 2,62 M ; réticulocytes 1,8 % ; Hb 58 % ; VG 1,3 ; GB 16 040 ; plaquettes 135 000 ; urines : présence d'hénoglobine ; bilirubine directe 2,5 indirecte 104,5 mg/l ; urée sanguine 1,18 g/l ; fer sérique 310 gammas ; glycémie 1,10 g/l ; tests hépatiques normaux ; la recherche d'auto-anticorps est négative.

Progressivement les urines s'éclaircissent, l'ictère s'estompe et l'état général s'améliore ; la thérapeutique comporte essentiellement des transfusions répétées de sang isogroupe isorh ; la biologie également se normalise. Le 16/01/69 : Hte 23 % ; GB 6 800 ; Hb 9 g ; résistance globulaire 4,78/2 ;

test de falciformation négatif ; résistance à la dénaturation alcaline 1,47 % ; électrophorèse de l'hémoglobine : - sur papier Hb A + C, fraction A₂ - sur gélose Hb A + C, en conclusion hémoglobinosose C hétérozygote. Le 21/01/69 : Htc 38 % ; test de Brewer positif et taux d'activité de la G6PD : 0,56 UI/ml GR. La guérison clinique et biologique est obtenue en 20 jours.

ETUDE DE LA FAMILLE

Nom et prénom	lieu de parenté	âge (an)	Hte (%)	Hb (g)	test de falcifor- mation	électro- phorèse de 1 ^{re} Hb	test de Brewer	taux de G6PD (UI/ml GR)
C. Mohamed	malade	25	47	13,6	-	Hb A + C	+	0,35
M. Fatma	mère	43	37,5	9	-	Hb A + C	+	0,37
C. Brahim	frère	18	47	14,5	-	Hb A	+	0,05
C. Bachir	frère	15	43	14,5	-	Hb A	-	1,45
C. Mouloud	frère	10	44	13,2	-	Hb A + C	-	1,02
C. Boualem	frère	9	41	12,7	-	Hb A	+	0,12
C. M'Hamed	frère	6	/	/	-	Hb A	+	0,95
B. Khedidja	épouse	23	46	13,6	-	Hb A	-	1,39
C. Malika	filles	6	41	12	-	Hb A + C	+	0,80
C. Houria	filles	4	42	12,3	-	Hb A	+	0,24
C. Aïcha	filles	2	37	11,8	-	Hb A + C	+	0,70



Conclusion :

- Hémoglobinoze C hétérozygote transmise par la mère à 2 de ses enfants (Mohamed et Moulaou) ; 2 filles de Mohamed (Malika et Aïcha) en sont également atteintes.

- Associée à un déficit en G6PD chez Mohamed, sa mère et ses 2 filles (Malika et Aïcha) ; 2 de ses frères (Brahim et Boualem) et sa fille (Houria) indemnes de l'hémoglobinoze C sont porteurs du déficit en G6PD.

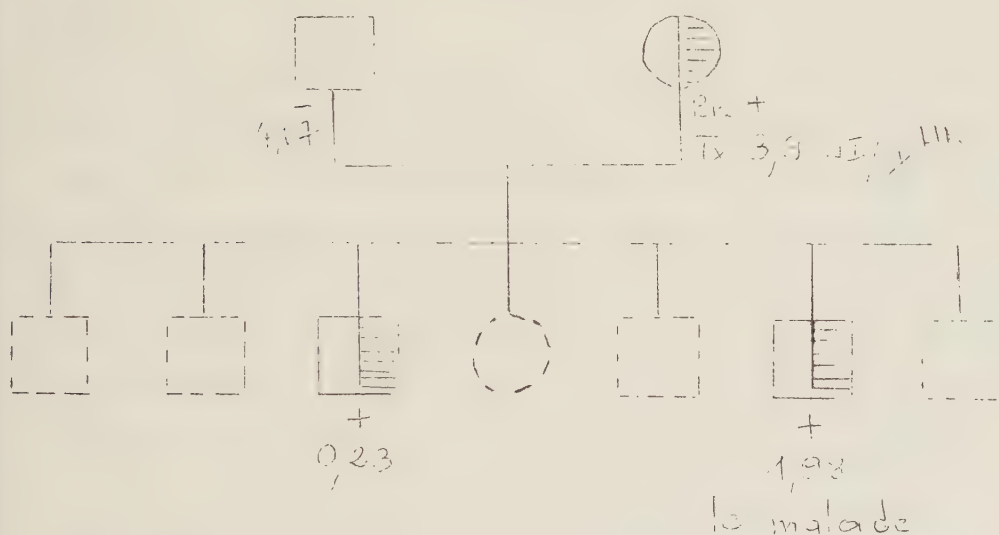
OBSERVATION N° 9

L'enfant M... Lyes, 4 ans, habitant Bab-El-Oued Alger, est admis d'urgence à l'hôpital Mustapha pour des vomissements bilieux, pâleur, fièvre et des urines rouges.

L'interrogatoire nous apprend que cet enfant a mangé des fèves le 23 mai 1974 au soir et que ces troubles sont apparus le 25/05/73. L'examen clinique découvre une anémie, un subictère et une discrète splénomégalie, l'enfant est fébrile, les urines sont rouges-sang ; il n'existe pas de prurit, pas de gros foie, pas d'adénopathies ni de signes hémorragiques. L'examen des autres appareils ne note pas d'anomalies.

Les examens complémentaires montrent : Hte 26 % ; GR 2 M ; GB 6 600 ; bilirubine libre 42,5 mg/l, conjuguée 8,5 mg/l ; urines : présence d'une forte hémoglobinurie ; d'autres examens biologiques sont normaux. Cet accident hémolytique est survenu 2 jours après un repas pris en famille et comportant beaucoup de fèves ; dans les antécédents personnels on note l'hospitalisation de ce malade dans ce même service au mois de mai 1971 pour un syndrome hémolytique plus aigu survenu dans les mêmes circonstances ; le malade est sorti 15 jours après, parfaitement rétabli de cet accident dont la thérapeutique a comporté essentiellement 3 transfusions de sang isogroupe de 250 cc chacune ; le diagnostic de favisme est posé. Dès lors un dosage de la G6PD a été effectué et a montré un taux de 1,98 UI/g d'Hb ; le taux réel est en réalité plus faible car d'une part le malade a déjà subi 2 transfusions de purée globulaire et d'autre part la réticulocytose est élevée. Nouveau bilan le 29/05/73 après les 2 transfusions : GR 3,1 M ; Hte 28 % ; réticulocytes 6,5 % ; la guérison clinique et biologique est obtenue en 12 jours.

L'étude de la famille note que le père et la mère, non consanguins, originaires tous les deux de Sétif, vivants et bien portants, n'ont jamais présenté d'accident hémolytique malgré la prise saisonnière de fèves ; ses 5 autres frères et sa soeur n'ont eux aussi pas présenté d'épisode ictérique ou anémique. Le dosage de l'activité de la G6PD n'a pu être fait qu'à ses parents et à son frère Farouk âgé de 8 ans qui ne consomme pas de fèves car il ne les aime pas ; cette étude biologique a permis de déceler 2 porteurs de la tare : sa mère (Br. +, Tx 3,9 UI/g Hb) et son frère (Br. +, Tx 0,23 UI/g Hb) indemnes cliniquement jusqu'à présent.



OBSERVATION N° 10

Il s'agit de S... Mohamed, 26 mois, originaire d'Egypte, hospitalisé à Mustapha le 9/02/72 pour un syndrome hémolytique brutal.

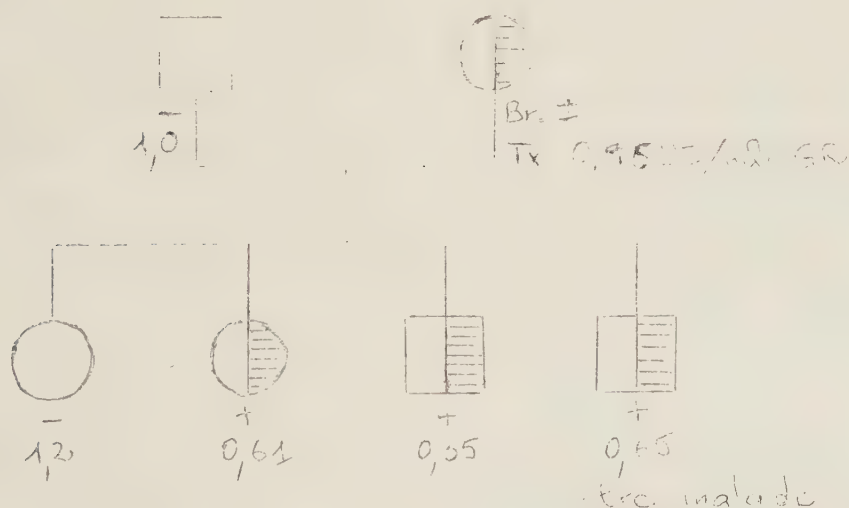
Le tableau clinique à l'entrée comportait les symptômes suivants : vomissements bilieux, pâleur, refroidissement des extrémités avec cyanose des lèvres ; les parents signalent également une polydypsie, des mictions rougeâtres, une anorexie et une absence de selles depuis deux jours. L'examen physique note une pâleur assez prononcée, un subictère conjonctival, un état subfébrile, une tachycardie, une splénomégalie débordant le rebord costal de 2 TDD ; il n'existe pas de signes hémorragiques, pas d'ascite, pas d'adénopathies, pas de gros rein ni de troubles neurologiques ; le développement psychomoteur est normal.

L'interrogatoire nous apprend que cet enfant a mangé des fèves le 7/02/72 soit 2 jours avant l'accident ; par ailleurs on retrouve une notion de favisme chez les collatéraux ; son frère de 7 ans a présenté un épisode identique il y a 3 ans au Caire où le médecin traitant lui a interdit l'absorption de fèves. On ne note pas d'antécédent personnel morbide particulier. Le diagnostic de favisme est posé et devant la gravité du tableau une transfusion de 250 cc de sang isogroupe est placée.

Le bilan biologique dont les prélèvements ont été faits malheureusement après la transfusion montre : GR 3 M ; Hte 26 % ; Hb 7,6 g ; GB 25 000 ; fer sérique 40 gammas ; réticulocytes 2 % ; bilirubine indirecte 9,0 mg/l, directe 0,0 mg/l ; urines : présence d'Hb et absence de GR ; VS 121/140. Le test de Brewer est positif et le taux d'activité de la G6PD est de 0,65 UI/ml GR.

l'évolution clinique et biologique s'améliore sous une nouvelle transfusion et l'enfant sort guéri après une hospitalisation de 10 jours.

Les parents sont originaires d'Egypte et n'ont jamais accusé de tels troubles à la suite d'ingestion des fèves; son frère Amad, 7 ans, est atteint de favisme; ses 2 soeurs sont indemnes cliniquement. Le dosage biologique de la G6PD a dépisté la tare chez la mère du patient (Br. $\pm$, Tx 0,95 UI/ml de GR), son frère (Br. +, Tx 0,35 UI/ml GR) et une de ses soeurs (Br. +, Tx 0,61 UI/ml GR).



L'enfant A... Mourad, âgé de 5 ans, né à Alger au terme d'une grossesse normale, déjà hospitalisé à Parnet en 1971 pendant 13 jours pour un syndrome hémolytique aigu, est admis à nouveau dans le même service le 12/06/72 pour une anémie intense, un subictère et des vomissements bilieux.

Le début de la maladie remonte au mois de janvier 1971 marqué par l'apparition brutale d'une anémie aiguë et des urines rouges ; il fut hospitalisé pendant 13 jours au cours desquels un bilan biologique retrouva le déficit en G6PD à l'origine de l'hémolyse aiguë ; son anémie fut réparée par 2 transfusions de 250 cc de sang isogroupe. Après sa sortie, il fut régulièrement revu à la consultation de pédiatrie le 4/02/71 et le 4/03/71 ; son état était satisfaisant. Il y a 3 jours, il a présenté brutalement des douleurs abdominales intenses et continues sans localisation précise avec des vomissements bilieux incessants suivis durant 2 jours d'anorexie, de vertiges et de céphalées ; de plus les parents ont noté une pâleur intense des téguments et des muqueuses et une coloration rouge des urines. A l'examen, il existe une pâleur généralisée, un subictère conjonctival, une température à 38°, un pouls à 105/mn, une TA à 10,5/6 est une discrète splénomégalie ; les urines sont sombres ; le reste de l'examen physique est normal.

Le bilan biologique est : Hte 27 % ; GR 2,96 M ; Hb 50 % ; réticulocytes 9 % ; GB 11 200 ; bilirubine conjuguée 15 mg/l, libre 13 mg/l ; urines : absence de sels et de pigments biliaires, présence d'hémoglobine ; bilan hépatique et électrophorèse de l'Hb normaux ; test de falciformation négatif ; test de Brewer positif, dosage G6PD 0,15 UI/ml GR.

La veille de l'accident le père a ramené des fèves fraîches qui ont servi à la préparation du repas du soir que l'enfant a consommé ; le diagnostic de favisme est posé ; l'enfant est transfusé et la guérison est obtenue au bout de 5 jours.

Les parents sont originaires de Aïn-Bessam et ne sont pas consanguins ; le père est bien portant ; par contre à chaque printemps et depuis son enfance lorsque les fèves arrivent sur le marché, la mère se plaint d'épisode ictérique et de pâleur avec des vertiges, boudonnements d'oreille et des urines rouges sang se manifestant régulièrement lorsqu'elle sent l'odeur des fèves lors de la cuisson et aussi semble-t-il "sur la simple vue des fèves" ; dans la fratrie un frère plus âgé d'un an a présenté il y a 2 ans un accès similaire après ingestion de fèves ; les 5 autres frères et les 3 soeurs sont indemnes jusqu'à présent ; il n'y a pas eu d'ictère néo-natal dans la famille ; aucun des 2 faviques n'avait sollicité des soins médicaux à l'occasion des accidents hémolytiques. Seuls le père et la mère du malade se sont prêtés aux prélèvements de sang pour l'étude de l'activité en G6PD. Le dosage enzymatique a permis de déceler la tare chez la mère du malade (Br. +, Tx 0,33 UI/ml GR).

OBSERVATION N° 12

L'enfant C... Abdenmour, né le 17/04/69 à Alger au terme d'une grossesse de 9 mois sans particularité, est admis le 5/05/71 à l'hôpital Parnet pour une pâleur intense, un subictère, des mictions rouge porto et une température à 38° 5.

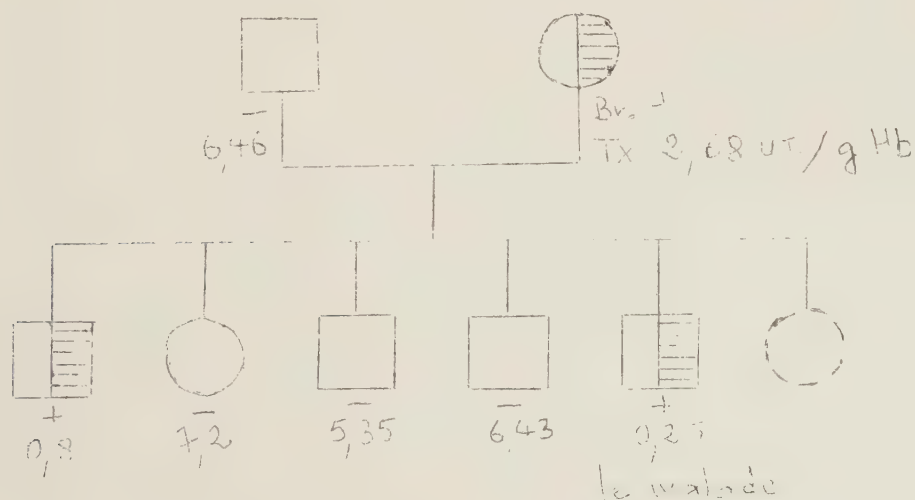
Brusquement l'enfant s'est réveillé dans la 2^e moitié de la nuit dans un tableau de tremblements et de frissons suivi aussitôt d'une pâleur croissante ; le lendemain il présente des épistaxis et une diarrhée ; l'émission d'urines rouges alarme les parents. La veille au repas de midi, l'enfant a mangé des fèves. A l'examen, le sujet est prostré, l'anémie est intense ; on découvre un subictère conjonctival et une pointe de rate ; il n'existe pas d'hépatomagalie, pas de signes hémorragiques ni de troubles neurologiques ; aucun antécédent personnel morbide n'est notable, il n'y a pas eu d'ictère néo-natal.

Bilan paraclinique : GR 1,3 M ; Hte 10 % ; GB 25 100 ; Hb 25 % ; réticulocytes 1 % ; bilirubine libre 22 mg/l, conjuguée 3 mg/l ; les tests hépatiques sont normaux ; test de Coombs négatif ; urines : absence de sels et de pigments biliaires, forte hémoglobininurie ; urée sanguine 0,50 g/l ; hémocultures stériles.

Le lendemain l'enfant est un peu agité, les urines s'éclaircissent, la diurèse est conservée. Le 7/05/71 le malade est dans un état de torpeur marqué avec température à 39° et oligurie 75 cc/24^h ; urée sanguine à 1,11 g/l ; l'enfant est transfusé et reçoit de l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Le 8/05/71 l'état de conscience s'améliore, la diurèse remonte à 350 cc/24^h, les urines restent foncées, l'enfant est apyrétique, urée sanguine à 0,85 g/l ; il est mis à 15 mg de cortancyl

puis à des doses décroissantes. Le 11/05/71 on note une nette amélioration avec disparition du subictère et légère recoloration tégumentaire ; GR 2,6 M ; GB 19 600 ; Hte 24 % ; réticulocytes 5 % ; urée sanguine 0,5 g/l ; électrophorèse de l'Hb normale et test de falcification négatif ; le test de Brewer est positif et le taux d'activité de la G6PD est de 0,25 UI/g d'Hb. Le 17/05/71 : bon état général, bien coloré, apyrétique, bonne conscience, disparition de la splénomégalie, diurèse normale et urines claires ; GR 4,15 M ; réticulocytes 7 % urée sanguine 0,30 g/l. Le lendemain, le sujet sort guéri.

L'enquête familiale a permis d'examiner les collatéraux et les parents directs ; ceux-ci sont originaires de Grande Kabylie, non consanguins, et n'ont jamais souffert d'épisode ictérique ou morbide particulier. Le dosage enzymatique a permis de déceler 2 déficitaires en G6PD : il s'agit du frère aîné du malade (Br. +, Tx 0,8 UI/g Hb) qui a d'ailleurs déjà présenté un accès de favisme au printemps dernier à la suite d'une ingestion d'une grosse quantité de fèves cuites et de sa mère (Br. +, Tx 2,68 UI/g Hb).



OBSERVATION N° 13

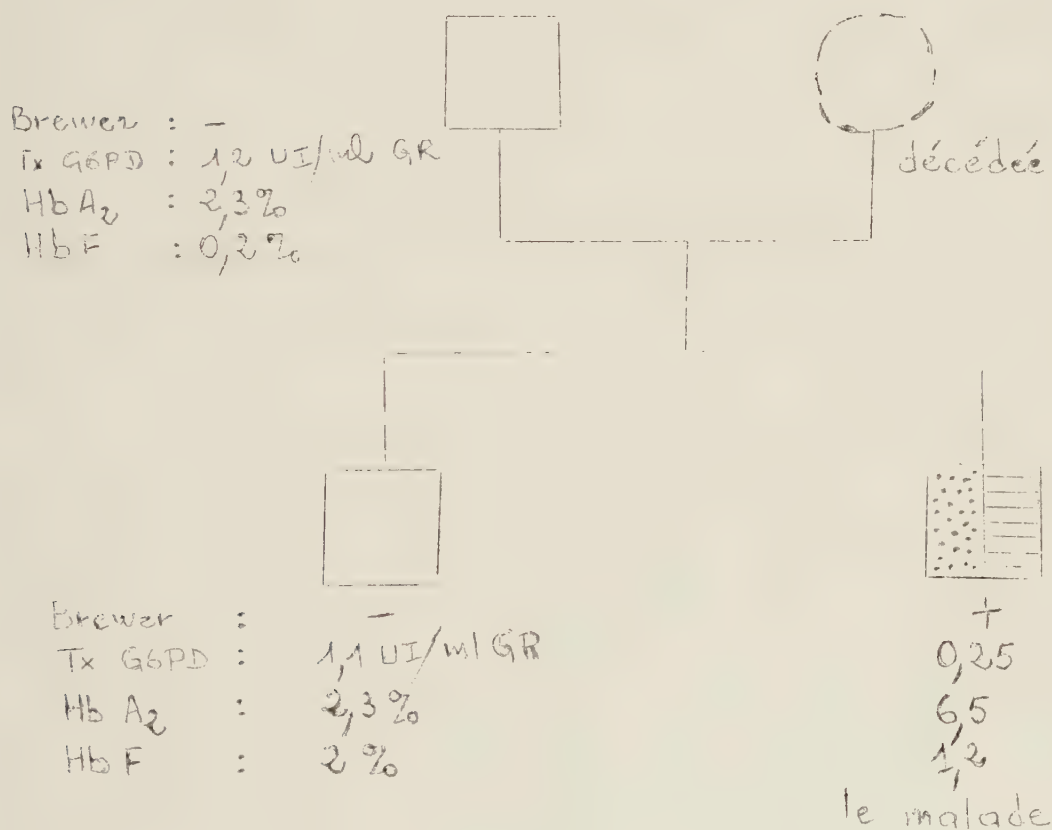
L'enfant D... Hocine, âgé de 10 ans, demeurant à El-Harrach, est admis à l'hôpital de Béni-Messous le 2/06/72 pour une anémie intense.

Le 31/05/72, à la tombée de la nuit, le sujet a présenté brusquement un tableau qui associe de violentes douleurs abdominales, des céphalées, une élévation de la température avec des sueurs et des vomissements bilieux en dernier lieu ; cet état est rapidement suivi d'une pâleur intense et de vertiges ; quelques heures plus tard, il urine du sang disent les parents. Le matin il avait mangé beaucoup de fèves crues provenant de Aïn-Bessam et au déjeuner il a participé à un repas de fèves cuites. A l'examen, l'enfant est abattu, la pâleur intense, les yeux cernés ; on note un ictère conjonctival, une splénomégalie très modérée, un pouls à 95/mn et une TA à 10,5/6 ; la température est à 38° 2 ; l'abdomen est souple et indolore au palper ; il n'existe pas d'hépatomégalie, ni de signes hémorragiques, ni de syndrome méningé. Il n'existe aucun antécédent pathologique notable, en particulier pas d'ictère néo-natal.

Bilan biologique : GR 2,51 M ; Hte 19 % ; Hb 5,40 g ; GB 9 500 ; réticulocytes 4 % ; bilirubine directe 5 mg/l, indirecte 7 mg/l ; VS 22/54 ; recherche d'hématozoaires négative négative ; tests hépatiques normaux ; présence d'une hémoglobinurie. Le malade est transfusé et l'évolution est progressivement favorable. Le 12/06/72 : Hte 27 % ; GR 3,36 M ; Hb 7,95 g ; GB 4 400 ; test de falciformation négatif ; électrophorèse de l'Hb : la fraction A₂ est élevée à 6,5 % ; le test de Brewer est positif et le taux d'activité de la G6PD est de 0,25 UI/ml de GR.

L'enquête familiale a permis d'examiner 2 personnes ; le père du malade originaire de Sétif est bien portant et ne présente aucun passé morbide particulier ; la mère est décédée en 1965 par hémorragie après un accouchement ; le frère du malade n'est pas porteur du déficit enzymatique et ne présente pas d'élévation du taux d'Hb A₂.

En conclusion, il s'agit d'un déficit en G6PD chez un enfant favique qui présente par ailleurs une augmentation de l'Hb A₂.



déficit en G6PD associé à une augmentation de l'Hb A₂.

OBSERVATION N° 14

L'enfant M... Makhlouf, âgé de 8 ans, né à Drâa-El-Mizan en Grande Kabylie, habitant à Chéraga, est hospitalisé à Mustapha le 22/04/70 pour un ictère fébrile avec des urines rouges.

Le début remonte à la veille marqué par l'apparition brutale de douleurs abdominales diffuses, d'une fièvre et d'une pâleur ; progressivement, l'ictère s'installe en même temps qu'une asthénie ; l'émission d'urine rouge vient compléter le tableau. L'interrogatoire note l'ingestion de fèves crues, la veille des troubles, et il retrouve dans les antécédents personnels un épisode similaire mais moins intense au printemps dernier, survenu quelques heures après un repas comportant des fèves. A l'examen, on est frappé par ce teint à la fois pâle et jaune chez un enfant prostré ; il n'existe pas de signes de choc, l'abdomen est souple avec une discrète splénomégalie retrouvée à l'inspiration profonde, sans hépatomégalie ; la température est à 38° 5 ; il existe un petit goître visible sans signes d'hyper ou d'hypothyroïdie ; l'examen des autres appareils est normal.

Bilan paraclinique : Hte 18 % ; GR 2 M ; GB 14 000 ; réticulocytes 5 % ; bilirubine directe 22 g/l, indirecte 54,8 g/l ; SGPT 50 U/ml et SGOT 48 U/ml ; présence d'Hb et absence de sels et de pigments biliaires dans les urines ; urée sanguine 0,35 g/l. Le 26/04/70 : TA 11/6 ; amélioration clinique après transfusion de purée globulaire ; l'ictère est réduit à un subictère conjonctival, la splénomégalie a disparu et les urines sont redevenues claires. Le 30/04/70 : nette amélioration clinique ; GR 3,3 M ; GB 8 000 ; réticulocytes 8 % ; test de falciformation négatif ; électrophorèse de l'Hb normale ; test de Brewer positif et le taux d'activité de la G6PD est à 0,14 UI/ml de GR.

La guérison clinique et biologique est obtenue au terme de 15 jours d'hospitalisation au cours desquels l'enfant a reçu une transfusion de 250 cc de sang isogroupe .

Les parents sont originaires de Grande Kabylie ; le père et la fratrie ne présentent aucun antécédent morbide particulier ; par contre à chaque printemps, lorsqu'elle mange des fèves, la mère accuse des troubles peu intenses et passagers à type de vagues douleurs abdominales avec pâleur et malaise général ; le dosage de la G6PD n'a pu être fait que pour le père du malade qui présente un taux enzymatique normal ; les autres membres de la famille ne se sont pas présentés aux prélèvements de sang.

OBSERVATION N° 15

Le jeune homme O... Dahmane, âgé de 17 ans, originaire du Titteri, élève au collège technique d'Alger Nord, est hospitalisé à Mustapha le 30/05/70 pour un ictère franc généralisé apparu après une ingestion massive de fèves.

Le début de la maladie remonte au vendredi 29/05/70 marqué par l'apparition des vomissements bilieux abondants, de fièvre importante, des douleurs abdominales et des douleurs osseuses au niveau des membres ; aussitôt le sujet est pris de vertiges et envahi d'une pâleur intense ; ses mictions sont devenues rouges et quelques heures après, la pâleur fait place à un ictère qui tend à ce généraliser. Le malade déclare que le jeudi 28/05/70 au soir, il a consommé un repas particulièrement riche en fèves ; il signale également qu'il présente des troubles analogues chaque année en période des fèves et qu'il a établi lui-même le rapport avec l'absorption des fèves. A son admission, l'examen du malade note une température à 39°, une TA à 12/7,5, un pouls à 110/mn, une anémie importante mêlée à un ictère généralisé ; on découvre une pointe de rate modérée sans hépatomégalie ; on note par ailleurs un discret souffle systolique au foyer mitral sans caractère particulier ; le reste de l'examen ne fournit aucun signe notable.

Un hématocrite pratiqué en urgence donne le chiffre de 14 % et le malade reçoit une transfusion de 500 cc de sang isogroupe. Le bilan biologique confirme le syndrome hémolytique aigu et retrouve le déficit en G6PD à l'origine du favisme ; le test de Brewer est positif et le taux d'activité de la G6PD est de 0,44 UI/ml de GR.

La guérison complète clinique et biologique est obtenue en 16 jours.

Dans les antécédents familiaux, l'interrogatoire retrouve 3 personnes sujettes aux crises de favisme : la grand-mère maternelle, la mère et le jeune frère du patient ; nous aurions souhaité entreprendre une étude biologique de cette famille mais aucun membre ne s'est présenté aux prélèvements sanguins.

OBSERVATION N° 16

L'enfant S... Ali, âgé de 12 ans, habitant Kouba Alger, est hospitalisé d'urgence à Mustapha le 8/01/73 pour un syndrome hémolytique aigu.

Brusquement le malade a ressenti de violentes douleurs abdominales et des vomissements alimentaires et bilieux ; quelques heures plus tard il est admis dans le service dans un tableau alarmant qui associe une pâleur intense, une température à 39° 2, des sueurs, une tachycardie, une TA à 9/5, un assourdissement des bruits du coeur, un refroidissement des extrémités avec menace de collapsus cardiovasculaire ; l'enfant est prostré ; quelques gouttes de sang perlent de sa narine droite ; il a émis aussi des urines rouges. L'examen note un abdomen souple, une hépatomégalie de un TDD, une pointe de rate modérée, un subictère conjonctival. Le reste de l'examen n'apporte rien de particulier. Le diagnostic d'anémie hémolytique aigu est posé, l'hématocrite pratiqué d'urgence est à 14 % et le sujet reçoit aussitôt une transfusion de 500 cc de sang isogroupe et 500 cc de purée globulaire associée au traitement symptomatique. L'interrogatoire note que la veille de l'accident, l'enfant a consommé un repas comportant des graines de fèves conservées à l'état sec depuis le printemps dernier ; on a retrouvé également deux épisodes de favisme survenus 2 années consécutives en période de fèves mais le tableau clinique était plus atténué et le malade n'a pas consulté.

Le lendemain, le malade se sent mieux ; il est apyrétique, bien recoloré, les urines éclaircies ; il ne persiste plus qu'un subictère conjonctival et une asthénie ; la pointe de rate est difficilement perceptible, le pouls et la TA tendent à se normaliser.

Le bilan biologique pratiqué avant la transfusion confirme la crise de déglobulisation aiguë ; les investigations paracliniques pratiquées en vue de trouver une cause à cette hémolyse aiguë montrent un déficit en G6PD ; le test de Brewer est positif et le taux d'activité de la G6PD est de 1,37 UI/g d'Hb. La guérison complète clinique et biologique est obtenue au bout de 25 jours et un contrôle effectué un mois plus tard confirme la guérison et le déficit enzymatique ; le test de Brewer reste positif et le taux de la G6PD chute à 1,20 UI/g d'Hb.

L'enquête familiale ne retrouve pas de notion de favisme ni d'épisodes ictérique ou anémique ; il a été demandé à plusieurs reprises aux parents du malade de se prêter au dosage enzymatique mais ils ne se sont jamais présentés.

OBSERVATION N° 17

L'enfant Z... Mourad, âgé de 8 ans, habitant Annaba, est évacué à la Clinique Centrale d'Alger le 12/06/73 pour un syndrome hémolytique aigu apparu brusquement à la suite de l'ingestion d'un plat de fèves la veille.

Le tableau clinique grave comportait des douleurs abdominales, des urines rouges, une pâleur intense, un subictère et une splénomégalie modérée. Le bilan paraclinique confirme l'anémie hémolytique aiguë. Le sujet reçoit une transfusion de 500 cc de sang isogroupe.

Les examens biologiques pratiqués révèlent l'enzymopénie ; le test de Brewer est positif et le taux d'activité de la G6PD est effondré à 0,78 UI/g d'Hb. Le malade n'a pas présenté d'ictère néo-natal et il a mené une existence absolument normale jusqu'à l'âge de 4 ans mais depuis il accuse les mêmes troubles à chaque printemps à l'occasion de l'absorption des fèves.

Chez les ascendants on n'a jamais signalé d'accidents alimentaires, d'ictère ou d'anémie ; par contre son frère plus âgé de 2 ans accuse des troubles similaires lorsqu'il mange beaucoup de fèves : la famille cependant, ne s'est pas prêtée aux examens biologiques souhaités en vue de dépister les porteurs de la tare enzymatique.

OBSERVATION N° 18

Le 30/04/69 l'enfant B... Jean-François, âgé de 7 ans, demeurant à Bouzaréah Alger a été admis d'urgence à l'hôpital Central d'Instruction Militaire d'Alger pour un accès de favisme.

L'ingestion d'un plat de fèves la veille a déclenché brusquement l'apparition d'une crise hémolytique sévère avec menace de collapsus cardiovasculaire ; le sujet était dans un état subcomateux avec une pâleur intense, des sueurs et une température élevée ; ensuite sont apparus un ictère et des urines couleur caramel contenant de l'hémoglobine. L'enfant est transfusé abondamment, il reçoit des corticoïdes et l'évolution devient favorable. Dans la famille, aucun épisode pathologique n'est connu, en particulier pas de troubles d'origine alimentaire ou médicamenteuse. Dans les antécédents personnels, seul un ictère néo-natal est à noter. En juin 1972, il est admis à nouveau dans les mêmes circonstances pour des troubles semblables comportant en outre des douleurs épigastriques, des vomissements et des céphalées.

Les examens biologiques confirment l'accès hémolytique et montrent le déficit en G6PD ; le test de Brewer est positif et le taux d'activité de la G6PD est à 0,35 UI/ml de GR. Des transfusions de sang isogroupe réparent l'anémie et l'hématocrite remonte à 46 % une semaine après la crise.

Le père du malade est originaire d'Auvergnat et sa mère est d'origine italienne ; son grand-père maternel est d'Italie du Nord et sa grand-mère maternelle est sicilienne.

Pour l'étude de la famille, seule la mère s'est présentée aux examens biologiques : le test de falciformation est négatif, l'électrophorèse de l'hémoglobine et le taux de la G6PD sont normaux ; par contre, l'enfant présente en outre un taux d'hémoglobine A₂ élevé à 7 %.

En conclusion il s'agit d'un déficit en G6PD associé à une augmentation de l'hémoglobine chez un enfant atteint de favisme et né à Beaune (Côte-d'Or).

OBSERVATION N° 19

L'enfant H... Dilmi, 4 ans, est hospitalisé à El-Attaf (El-Asnam) le 5 mai 1970 pour des vomissements bilieux, des douleurs épigastriques, des épistaxis et des vertiges apparus la veille.

L'examen clinique découvre une pâleur généralisée, un subictère conjonctival, une splénomégalie modérée ; la température est à 38° 5 ; les urines couleur porto, évocant chez les parents du sang, contiennent de l'hémoglobine ; le reste de l'examen ne note rien de particulier.

Le bilan biologique montre : Hte 18 % ; GR 1,95 M ; GB 22 000 ; bilirubine libre 35 mg/l, conjuguée 12 mg/l ; urée sanguine 0,80 g/l.

Cet accident hémolytique suit un repas pris en famille le 3 mai, au cours duquel un plat de couscous, préparé avec des fèves fraîches, a été consommé ; l'enfant en a mangé beaucoup ; au printemps dernier, il a été déjà victime d'un accident identique survenu dans les mêmes circonstances et il a dû rester alité 10 jours, mais il n'a pas été présenté à un médecin. Le diagnostic de favisme est posé. L'enfant reçoit une transfusion de 500 cc et l'amélioration est nette le lendemain ; 15 jours plus tard l'enfant quitte l'hôpital parfaitement rétabli. Le 10/05/70, le test de Brewer est positif et le taux d'activité de la G6PD est de 0,14 UI/ml de GR.

L'étude de la famille donne les résultats suivants : le père du malade et ses ascendants n'ont jamais présenté d'accidents alimentaires, d'ictère ou d'anémie ; par contre sa grand-mère maternelle est habituée à ressentir des troubles après les repas de fèves ; son petit frère âgé de 4 mois nourri

seulement au sein maternel aurait présenté un accès similaire mais moins intense, sa mère consommant de très grosses quantités de fèves sans aucun ennui ; sa soeur plus âgée de 2 ans a été hospitalisée en mai 1969 pour un épisode ictérique occasionné par l'absorption massive des fèves crues et cuites, et le médecin traitant lui a interdit la prise de ces légumes ; ses 2 autres frères et sa soeur ne relèvent d'aucun accident de favisme bien qu'ils en mangent autant. Les prélèvements de sang pour l'étude de l'activité en G6PD n'ont pas pu être pratiqués pour cette famille réfractaire.

OBSERVATION N° 20

Le 9 mai 1970, 3 heures après l'absorption d'une grosse quantité de fèves crues, l'enfant A... Abdellah, âgé de 5 ans, dont la famille habite à la campagne dans la plaine du Chéliff, est pris brusquement de violentes douleurs abdominales et de vomissements ; son état s'aggrave rapidement, marqué par l'apparition d'une pâleur croissante, d'une fièvre importante avec des sueurs et de lipothymies.

A son admission à l'hôpital d'El-Attaf le lendemain matin, les parents racontent en outre qu'il a uriné du sang ; il est alors dans un état alarmant : prostration, pâleur extrême ; l'examen physique découvre un subictère et une discrète splénomégalie ; le reste de l'examen est normal. L'hématocrite est à 15 %. Le diagnostic de favisme est posé et le malade reçoit une transfusion de 500 cc de sang isogroupe ; dès lors l'état clinique s'améliore rapidement.

Les examens biologiques confirment l'accès hémolytique et révèlent l'enzymopénie ; le test de Brewer est positif et le taux d'activité de la G6PD est de 0,17 UI/ml de GR. 15 jours plus tard, l'enfant sort de l'hôpital, la guérison clinique est obtenue et le bilan biologique est normal hormis le déficit enzymatique.

L'enquête familiale a permis de savoir que la famille cultive et consomme d'assez grosses quantités de fèves. La mère du malade est favique ; autrefois elle a présenté de nombreux épisodes ictériques au printemps à l'occasion de l'ingestion même d'une toute petite quantité de fève ; actuellement elle n'en consomme plus depuis de nombreuses années ; cependant à chaque printemps, au moment de la récolte de ces légumineuses, elle est prise de malaise après la traversée des champs qui

entourent sa maison. La sœur cadette du malade relève également d'un accident de favisme ; son frère aîné ne souffre d'aucun trouble d'origine alimentaire ou médicamenteuse. Les ascendants maternels ne semblent pas souffrir de favisme. Le père du malade, marié à une 2^e femme dont il a 2 enfants, se souvient avoir absorbé beaucoup de fèves tout au long de sa vie sans aucun ennui ; cette 2^e épouse et ses 2 enfants ne relèvent d'aucun accident de favisme. Le mari et les 2 épouses cohabitent et sont soumis au même régime alimentaire. Nous aurions souhaité entreprendre une étude biologique de toutes ces personnes mais aucun membre de la famille n'a voulu faire l'objet d'une prise de sang.

- III -

COMMENTAIRES

Toutes ces observations concernent des accidents hémolytiques aigus ; nous n'avons enregistré aucune anémie hémolytique chronique non sphérocytaire par déficit en G6PD. Ces 20 observations se répartissent de la façon suivante :

étiologie	observation n°	total des divers aspects
médicamenteuse	1	1
ictère néo-natal	2, 3	2
étiologie indéterminée	4, 5, 6, 7,	4
favisme	9, 10, 11, 12, 14 15, 16, 17, 19, 20	10
favisme associé à une autre tare	8, 13, 18	3

Le tableau ci-après situe mieux les observations.

obs. n°	sexe	âge	étiologie	date de l'accident
1	M	6 ans $\frac{1}{2}$	acide acétyl-salicylique	2/07/73
2	M	43 jours	ictère néo-natal	24/10/70
3	M	6 jours	ictère néo-natal	3/09/70
4	M	13 ans	étiologie indéterminée	1/01/69
5	M	3 ans	" "	2/01/73
6	M	15 mois	" "	10/05/71
7	M	3 ans	" "	27/11/70
8	M	25 ans	favisme associé à une hémoglobino- se C hétéro- zygote	4/01/69
9	M	4 ans	favisme	25/05/73
10	M	26 mois	"	9/02/72
11	M	5 ans	"	9/06/72
12	M	2 ans	"	4/05/71
13	M	10 ans	favisme associé à une augmentation de l'hémo- globine A ₂	31/05/72
14	M	8 ans	favisme	21/04/70
15	M	17 ans	"	29/05/70
16	M	12 ans	"	8/01/73
17	M	8 ans	"	12/06/73
18	M	7 ans	favisme associé à une augmentation de l'hémo- globine A ₂	30/04/69
19	M	4 ans	favisme	4/05/70
20	M	5 ans	"	9/05/70

I. ETIOLOGIE

a - Causes déclenchantes :

La cause de ces accidents aigus était la fève dans 13 cas (obs. 8 à 20), l'acide acétylsalicylique dans un cas (obs. 1) ; dans 4 cas (obs. 4 à 7), l'origine de l'accident n'a pu être retrouvée ; enfin dans les 2 cas d'ictère néo-natal (obs. 2, 3), la cause déclenchante n'a pu être décelée.

1. Origine favique

Le favisme est à l'origine des deux tiers de ces 20 accidents hémolytiques, après ingestion de fèves crues (2 cas), cuites (7 cas), crues et cuites (1 cas) et enfin de fèves à l'état sec (3 cas). Ces accidents de favisme sont typiques ; ils sont survenus pour la plupart (10 cas) au printemps lorsque les fèves arrivent sur le marché (avril, mai et juin) ; dans trois cas (obs. 8, 10, 16), l'accident s'est produit aux mois de janvier et de février à l'occasion de la consommation des fèves à l'état sec conservées depuis la récolte précédente (tableau suivant).

obs. n°	forme des fèves	mois de l'accident
8	état sec	janvier
9	cuites	mai
10	état sec	février
11	cuites	juin
12	cuites	mai
13	crues et cuites	mai
14	crues	avril
15	cuites	mai
16	état sec	janvier
17	cuites	juin
18	cuites	avril
19	cuites	mai
20	crues	mai

2. Origine médicamenteuse

L'accident hémolytique déclenché par l'acide acétylsalicylique s'est produit chez un garçon de 6 ans et demi (obs. 1) après ingestion de 2 comprimés d'Aspro contenant 0,64 g de ce toxique. L'accident extrêmement grave a nécessité une transfusion d'urgence avant les premiers examens biologiques. L'activité enzymatique est basse (1,66 UI/g d'Hb).

3. Accidents hémolytiques d'étiologie indéterminée

Il s'agit des observations 4,5,6,7. Les 4 sujets sont des enfants. Les accidents sont survenus au mois de janvier (obs. 4, 5), mai (obs. 6) et novembre (obs. 7). En dehors du déficit en G.6.P.D. lui-même, il n'a été retrouvé aucune particularité susceptible d'expliquer l'accident hémolytique. La recherche de causes déclenchantes médicamenteuses ou alimentaires a été vaine; mais il est possible que ces enfants, laissés sans surveillance, aient ingéré un produit toxique et dans le cas de l'observation 6 il pourrait s'agir aussi d'un accident de favisme car l'accident est survenu en mai, au moment où les fèves arrivent sur le marché.

4. Ictère néo-natal

Deux nouveau-nés de sexe masculin porteurs de la tare ont fait l'objet des observations 2 et 3. L'ictère est d'apparition tardive (3^e et 4^e jour). La durée ne dépasse pas la 3^e semaine de la vie. La bilirubinémie indirecte a atteint le taux de 178 mg/l dans le cas de l'observation 3; chez ce malade on a noté de petits troubles neurologiques et on a envisagé une exsanguino-transfusion qu'on a finalement écartée en raison de la diminution progressive de la bilirubinémie indirecte.

Dans le cas de l'observation 2 un premier ictère, apparu au 3^e jour, a duré une dizaine de jours ; à l'âge de 43 jours il a présenté un nouvel ictère avec une pointe de rate précédé 5 jours auparavant d'un syndrome infectieux enrayé avec un traitement médical ambulatoire dont on n'a pas pu préciser la nature et qui comportait probablement le toxique qui a déclenché l'accident hémolytique.

Dans les 2 cas, le taux de l'activité de la G.G.P.D. est faible. Il n'existe pas de corrélation entre le taux de la bilirubinémie et l'intensité du déficit. La recherche de causes déclenchantes médicamenteuses, accidentelles ou alimentaires a été vaine. L'évolution était favorable sans séquelles pour les 2 sujets. Le tableau suivant réunit les principales données des deux observations.

obs. n°	2	3
poids de naissance (g)	4 050	3 200
sexe	masculin	masculin
conditions de naissance	normales	normales
ictère début (jour) fin (jour)	3 ^e 13 ^e	4 ^e 20 ^e
signes neurologiques	0	+
bilirubinémie indirecte mg/l	49	178
GR millions/mm ³	2,8	2,25
réticulocytes/mm ³	84 000	45 000
groupe sanguin mère enfant	A rh+ A rh+	B rh- AB rh- Coombs-
G.6.P.D Brewer taux UI/ml GR	+ 0,14	+ 0,25
électrophorèse Hb	normale	normale
traitement	sang	exsanguino-transfusion envisagée. plasma. gardénal
évolution	favorable	favorable

b - Sexe :

Tous ces 20 sujets sont de sexe masculin.

c - Age :

- . nouveau-nés : 2
- . nourrissons : 2
- . enfants : 14 répartis ainsi :
 - . 2 à 5 ans : 7
 - . 5 à 10 ans : 5
 - . 10 à 15 ans : 2
- . adolescent : 1
- . adulte : 1

La quasi-totalité de nos malades sont des enfants (18 sujets) avec une nette prédominance de la tranche d'âge de 2 à 10 ans (11 sujets).

d - Origine ethnique et géographique :

- . Alger : 7
- . Grande-Kabylie : 3
- . El-Attaf : 2
- . Sétif : 2
- . Annaba : 1
- . Djidjelli : 1
- . Aïn-Bessam : 1
- . Titteri : 1

Dans ce groupe de malades, on remarque qu'il n'existe aucun sujet originaire de l'Ouest ou du Sud algérien.

II - ETUDE CLINIQUE

1. Symptomatologie :

Nos observations, sans particularités cliniques, ^{notables} illustrent bien l'aspect habituel de la maladie dominé par le syndrome douloureux abdominal, les vomissements alimentaires ou bilieux, la céphalée et la pâleur.

Dans tous les cas, l'accident hémolytique est franc avec un début brusque survenant quelques heures à 2 jours après la prise de l'agent toxique. La pâleur toujours intense et les urines fréquemment rouges alarment souvent les parents et les incitent à mener l'enfant à l'hôpital.

Le subictère conjonctival est constamment retrouvé ; deux malades (obs. 8, 9) ont présenté un ictère généralisé intense. Dans la majorité des cas, la température oscille entre 38° et 38° 5.

Vu l'urgence, 3 malades (obs. 1, 10, 18) ont été transfusés avant les premiers examens biologiques car leur état était très grave ; l'observation n° 18 rapporte un tableau clinique sévère avec menace de collapsus cardiovasculaire, état subcomateux, température élevée et sueurs. Dans un cas (obs. 12) le malade était dans un état de torpeur avec une oligurie à 75 cc/24 heures et une urée sanguine à 1,11 g/l. Ces cas graves sont combattus efficacement avec des transfusions sanguines répétées et des corticoïdes.

Chez un malade (obs. 14) on a noté un goître bien visible sans autre expression clinique. Chez un autre malade (obs. 15 sans antécédents rhumatismaux, l'auscultation cardiaque a révélé un souffle systolique de pointe en relation probablement avec la répétition des crises de déglobulisation car il a déjà présenté plusieurs accès de favisme à chaque printemps.

Pour l'ensemble de nos malades, passé ce premier cap qui fait appel essentiellement à des transfusions sanguines, l'évolution est toujours favorable.

2. Biologie :

. Chez tous nos malades, l'hématocrite et le taux d'activité de la G6PD sont franchement abaissés, parfois effondrés comme dans le cas du sujet de l'observation 12 qui a un hématocrite à 10 % et un taux enzymatique à 0,25 UI/g d'Hb. Ces données sont exposées dans le tableau ci-après. De l'étude de ces résultats, il ressort qu'il n'existe pas de corrélation entre le taux de l'hématocrite et l'intensité du déficit. Le taux moyen de l'activité de la G6PD est de 0,28 UI/ml de GR pour les 14 exprimés en UI/ml de GR et de 1,18 UI/g d'Hb pour les 6 taux exprimés en UI/g d'Hb.

. Le type enzymatique de la G6PD n'a pas été déterminé car son identification fait appel à des techniques complexes.

. La courbe des taux des globules rouges se superpose à celle des hématocrites.

. L'hyperleucocytose à polynucléaires au-delà de 10 000 cellules par millimètre cube a été notée dans 10 cas et a atteint un maximum de 25 100/mm³ chez le malade de l'observation 12.

. Les taux des plaquettes ne montrent pas de variation notable.

. Lorsque cet examen est pratiqué quelques jours après la crise hémolytique, l'hyperréticulocytose est de règle.

. L'hémoglobininémie est constamment basse.

. Le dosage de l'urée sanguine a été pratiqué sur 4 malades seulement et la poussée urémique a été notée 3 fois avec le taux maximum de 1,18 g/l dans le cas de l'observation n°8.

. Dans l'ensemble, la bilirubinémie libre est modérément élevée mais le taux extrême de 104,5 mg/l a été atteint chez le malade de l'observation n° 8 qui a d'ailleurs présenté un ictère cutanéomuqueux intense.

. L'hémoglobininurie recherchée chez 10 malades a été toujours retrouvée, parfois à un taux élevé. Par ailleurs, l'examen microscopique ou biochimique des urines n'a pas montré d'autres anomalies, en particulier pas d'hématies ni de sels et de pigments biliaires.

obs. n°	hématocrite (%)	dosage G6PD (UI/g Hb ou /ml GR)
1	21 %	1, 66 UI/g Hb
2	26	0,14 UI/ml GR
3	23	0,33 . GR
4	20	0,10 . GR
5	—	1,25 . Hb
6	17	0,50 . GR
7	22	0,10 . GR
8	23,5	0,56 . GR
9	26	1,98 . Hb
10	26	0,65 . GR
11	27	0,15 . GR
12	10	0,25 . Hb
13	19	0,25 . GR
14	18	0,14 . GR
15	14	0,44 . GR
16	14	1,20 . Hb
17	—	0,78 . Hb
18	—	0,35 . GR
19	18	0,14 . GR
20	15	0,17 . GR

3. Antécédents pathologiques :

Dans les antécédents pathologiques des malades, on a retrouvé 3 cas d'ictère néo-natal qui ont bien évolué spontanément (obs. 5, 7, 18). Dix sujets ont déjà fait 1 ou plusieurs accidents hémolytiques avant leur hospitalisation et ils n'avaient pas sollicité des soins médicaux (obs. 6, 8, 9, 11, 14 à 19). Le tableau suivant résume ces données.

obs. n°	ictère néo-natal dans les antécédents	nombre d'accident jusqu'à l'hospitalisation
1	?	1
4	-	1
5	+	1
6	-	2
7	+	1
8	?	2
9	?	2
10	?	1
11	-	2
12	-	1
13	-	1
14	?	2
15	?	plusieurs
16	?	3
17	-	plusieurs
18	+	2
19	?	2
20	?	1

4. Nuances cliniques selon l'aspect étiologique :

Le début du favisme est plus tardif que celui des accidents médicamenteux, puisqu'il se manifeste 12 à 48 heures après l'absorption du toxique ; mais dans un cas (obs. 20), l'accident s'est produit 3 heures après une ingestion massive de fèves crues, c'est-à-dire après une consommation de fèves sous leur forme la plus toxique pour les faviques.

Il n'existe pas d'autres particularités cliniques ou biologiques propres à chacun de ces deux aspects étiologiques. Notons toutefois que notre série d'observations ne comporte pas suffisamment de cas d'hémolyses d'origine médicamenteuse susceptibles de permettre une étude comparative plus approfondie.

5. Influence des tares associées :

Trois de nos observations (obs. 8, 13, 18) relatent l'association de 2 anomalies globulaires enzymatique et hémoglobinique ; cette tare associée au déficit enzymatique est une découverte fortuite de laboratoire à l'occasion de l'électrophorèse de l'hémoglobine pratiquée lors de l'accès hémolytique déclenché par l'ingestion des fèves ; cette association morbide ne confère aucun caractère particulier au tableau clinique et biologique hormis le trouble hémoglobinique lui-même ; la nature de la tare associée est précisée dans le tableau ci-dessous.

obs. n°	:	favisme	:	tare associée
8	:	+	:	hémoglobinoase C hétérozygote
13	:	+	:	hémoglobine A ₂ élevée
18	:	+	:	hémoglobine A ₂ élevé

III. ETUDE DES FAMILLES

L'enquête familiale avec le dosage de l'activité enzymatique a pu être entreprise dans 14 observations mais dans 5 cas elle n'a concerné que de rares éléments. Pour les 6 autres observations (obs. 3, 15, 16, 17, 19, 20), l'étude a porté sur les antécédents familiaux à la recherche d'épisode ictérique, anémique ou d'autres troubles d'origine médicamenteuse ou favique.

L'étude biologique a été faite au Centre de Transfusion Sanguine de l'hôpital Mustapha. Les prélèvements sanguins ont été faits au Centre même. L'activité de la G.6.P.D. a été étudiée par deux techniques : la technique de Brewer (réversion de la méthémoglobine) et le dosage enzymatique direct.

Nous avons procédé également à un interrogatoire soigneux des familles en vue d'obtenir des renseignements cliniques sur d'éventuels épisodes hémolytiques aigus.

Les deux tableaux ci-après montrent les résultats de ces enquêtes familiales déjà exposées en détail dans leurs observations respectives. Le 2^e tableau concerne les familles des sujets faviques.

obs. n°	nombre de personnes examinées	déficit enzymatique décelé chez	accidents hémolytiques déjà présentés
1	6	1 frère 1 soeur	- -
2	8	grand-mère maternelle mère 1 soeur 1 frère	- - - -
3	-		-
4	5	mère 2 soeurs	- -
5	4	mère 1 soeur	+ -
6	9	mère 1 frère	- -
7	6	mère	-

obs. n°	nombre de personnes examinées	déficit enzymatique décelé	tare associée décelée	accidents hémolytiques (favisme)
8	10	2 frères 1 fille 2 filles mère	- - hémoglobino- se C hémoglobino- se C 1 frère Hb- ose C	- - - - -
9	3	mère 1 frère		- -
10	5	mère 1 soeur 1 frère		- - +
11	2	mère		+ (très sensible)
12	6	mère 1 frère,		- + (fèves cuites)
13	2	-	-	-
14	1	-		mère favique (f.)
15	-			grand-mère mater- nelle f. mère f. 1 frère f.
16	-			-
17	-			1 frère f.
18	1	-	-	-
19	-			grand-mère mater- nelle f. 1 soeur f. (fèves crues et cuites) 1 frère nourris- son f. (lait de nourrice)
20	-			mère f. (pour très peu de fèves crues ou cuites et pollen de fèves) soeur cadette f.



Dans 14 familles comptant un total de 68 sujets, le dosage enzymatique a permis de déceler la tare chez 28 sujets (tableau ci-après). Parmi ceux-ci 3 personnes (obs. 10, 11, 12) ont des antécédents de favisme et une autre (obs. 5) a présenté un épisode anémique sans cause déclenchante apparente mais aucune d'elles n'a consulté de médecin. Les 24 autres porteurs du déficit sont indemnes cliniquement jusqu'à présent. Cette étude biologique a permis également un dépistage de l'hémoglobino-
se C associée au déficit en G6PD chez 3 sujets (obs. 8) ; cette hémoglobino-
se C a été encore révélée chez un autre sujet indemne de la tare enzymatique.

Ces 28 déficients en G6PD se répartissent ainsi :

Selon le sexe :

- . féminin : 20
- . masculin : 8

Selon l'âge :

- . enfants : 14
- . adolescents : 2
- . adultes : 12

Leurs taux enzymatiques moyens sont les suivants :

- . 2,52 UI/g d'Hb pour les 12 taux exprimés en UI/g d'Hb
- . 0,49 UI/ml de GR pour les 16 taux exprimés en UI/ml de GR.
- . selon le sexe :
 - a. pour les résultats exprimés en UI/g d'Hb :
 - féminin : 3,20
 - masculin : 1,17
 - b. pour les résultats exprimés en UI/ml de GR :
 - féminin : 0,56
 - masculin : 0,27

on remarque que les taux moyens masculins sont réduits de plus de la moitié par rapport aux taux moyens féminins.

. selon l'âge :

- enfants : 0,52 UI/ml de GR
- adultes : 0,51 UI/ml de GR.

obs. n°	déficit dépisté	test de Brewer	dosage G6PD (UI/g d'Hb cu /ml GR)
1	frère du malade soeur	+	1,47 UI/g Hb 3,23 "
2	grand-mère maternelle mère soeur frère	+	0,50 UI/ml GR 2,34 UI/g Hb 3,66 " 0,45 "
4	mère soeur soeur	+	0,57 UI/ml GR 0,68 " 0,72 "
5	mère soeur	+	4,26 UI/g Hb 3,60 "
6	mère frère	+	0,30 UI/ml GR 0,57 "
7	mère	+	1,96 UI/g Hb
8	mère frère frère fille fille fille	+	0,37 UI/ml GR 0,05 " 0,12 " 0,24 " 0,70 " 0,80 "
9	mère frère	+	3,90 UI/g Hb 1,98 "
10	mère soeur frère	+	0,95 UI/ml GR 0,61 " 0,35 "
11	mère	+	0,33 "
12	mère frère	+	2,68 UI/g Hb 0,80 "

Le dosage enzymatique de l'activité de la G6PD (Brewer et taux) a révélé 20 sujets de sexe féminin qui ont un taux d'enzyme abaissé. Parmi elles, l'étude des arbres généalogiques a dénombré 18 personnes féminines qui présentent effectivement le chromosome X muté (mères des garçons déficients et filles des pères déficients. Tableau ci-dessous). Sur ces 18 personnes 2 seulement déclarent avoir présenté des accidents hémolytiques (obs. 5, 11). Celle de l'observation 11 serait hypersensible et aurait présenté de nombreux accès de favisme (Brewer +, taux 0,33 UI/ml de GR) ; serait-elle homozygote ? nous ne pouvons malheureusement pas l'affirmer car ses 6 autres fils ne se sont pas prêtés au dosage enzymatique.

Le taux enzymatique moyen de ces 18 personnes est :

. 3,20 UI/g d'Hb pour les 7 taux exprimés en UI/g d'Hb (le taux normal est de $6,8 \pm 1$ UI/g d'Hb).

. 0,57 UI/ml de GR pour les 11 autres exprimés en UI/ml de GR (le taux normal est de 1 à 1,5 UI/ml de GR).

On remarque que le taux enzymatique moyen est abaissé de 50 % environ.

obs. n°	nombre de personnes féminines qui ont le chromosome X taré
2	2
4	3
5	2
6	1
7	1
8	4
9	1
10	2
11	1
12	1

De l'analyse de ces enquêtes familiales il résulte les points suivants :

- Le dosage enzymatique a révélé des porteurs de la tare dans la famille de chaque malade.
- Dans les 7 premières observations l'étude de 6 familles comptant 38 personnes au total a permis de déceler 14 porteurs du déficit enzymatique parmi lesquels un seul sujet (obs. 5) avait déjà présenté un accident hémolytique (tableau ci-dessous).

obs. n°	nombre de personnes examinées	nombre de sujets porteurs du déficit	nombre de sujets qui ont fait un accident hémolytique
1	6	2	0
2	8	4	0
4	5	3	0
5	4	2	1
6	9	2	0
7	6	1	0
total	38	14	1
6 familles			

- Dans les observations de 8 à 20 concernant le favisme, de nombreux sujets des familles étudiées avaient déjà présenté des épisodes de favisme à la suite d'ingestion de fèves crues, cuites ou mixtes ; la quantité du toxique ingéré par le malade et qui a déclenché l'accident est variable d'un sujet à l'autre. On a noté des cas d'extrême sensibilité (obs. 11, 20) ; dans l'observation 20, la mère du malade évitait de manger ce légume car autrefois elle a présenté de nombreux accès de favisme ; mais au printemps elle est prise de malaise par inhalation du pollen, après traversée des champs de fèves qui entourent sa maison. On a enregistré également un accident de favisme survenu chez un bébé de 4 mois nourri exclusivement au sein dont la maman consomme de très grosses quantités de fèves sans aucun ennui ; cet accès de favisme est probablement dû au lait de cette nourrice (obs. 19).

- Dans chaque famille étudiée il existe de nombreux faviques qui n'avaient jamais consulté de médecin pour ces accidents jusqu'à nos enquêtes familiales (tableau ci-dessous).

obs. n°	nombre de personnes faviques qui n'ont pas consulté
10	1
11	2
12	1
14	1
15	3
17	1
19	3
20	2
total 8 familles	14

- Tous les sujets porteurs du déficit enzymatique ne sont pas atteints de favisme. L'étude de 8 familles des malades favi-ques nous a permis d'examiner un total de 30 personnes parmi lesquels nous avons dépisté 14 porteurs de la tare ; de ces derniers 3 sujets seulement sont faviques et les 11 autres ne se sont jamais plaints de poussées hémolytiques ou hémoglobi-nuriques ; c'est dire que dans chaque famille étudiée tous les sujets atteints de l'enzymopénie ne sont pas faviques (tableau ci-dessous).

obs. n°	nombre de personnes examinées	nombre de porteurs de l'enzymopénie	nombre de personnes faviques
8	10	6	0
9	3	2	0
10	5	3	1
11	2	1	1
12	6	2	1
13	2	0	0
14	1	0	0
18	1	0	0
total 8 familles	30	14	3

IV. TRAITEMENT

a - Le traitement curatif vise essentiellement deux buts :

1. réparer la crise de déglobulisation par des transfusions sanguines ou des purées globulaires.

2. traiter éventuellement les complications rénales.

La particularité de ce traitement est son caractère d'urgence pour éviter la survenue de la mort par suite précisément de l'anémie aiguë ou des complications rénales.

Tous nos malades ont été transfusés et ont bénéficié du repos au lit. Vu l'urgence, 3 malades ont été transfusés (obs. 1, 10, 18) avant les premiers examens biologiques car la gravité de leur état inspirait des inquiétudes. Dans certains cas, l'association des corticoïdes aux transfusions répétées a permis de lutter contre la menace de collapsus cardio-vasculaire. Pour tous nos malades, le traitement entrepris a été satisfaisant puisque aucun décès n'a été enregistré.

Tous ces sujets sont sortis guéris après un séjour hospitalier de 10 à 15 jours pour la plupart.

b - Un autre aspect du traitement doit retenir davantage l'attention du médecin : il s'agit de la prévention de ces accidents hémolytiques par d'une part, des enquêtes familiales qui permettront de dépister de nouveaux porteurs de la tare et de les avertir du danger représenté par la prise de certains produits et d'autre part, la prudence dans la prescription de certains médicaments potentiellement hémolytiques.

- IV -

C O N C L U S I O N

Le déficit en Glucose-6-phosphate-Deshydrogénase est une anomalie du globule rouge transmise héréditairement. Cette anomalie, mise en évidence par Carson et collaborateurs en 1956, est répandue dans le monde entier. Cette découverte a permis de ranger dans un même groupe morbide des entités diverses telles que le favisme, un bon nombre d'hémolyses toxiques, certains ictères hémolytiques néo-nataux et certaines anémies hémolytiques chroniques non sphérocytaires. Cependant, la plupart des porteurs paraissent normaux à l'examen clinique et c'est l'accident hémolytique provoqué par la drogue qui révèle la tare.

Notre travail concernant le déficit en G.6.P.D. a porté sur l'étude de 20 accidents hémolytiques aigus. Nous n'avons retenu que les observations des malades dont les parents acceptaient l'enquête familiale. Ces observations ont été recueillies dans différents centres hospitaliers, 18 à Alger et 2 à El-Attaf. Les méthodes d'étude de l'activité de la G.6.P.D. dans les globules rouges employées au Centre de Transfusion Sanguine de l'hôpital Mustapha à Alger sont l'épreuve de Brewer et le dosage enzymatique direct. Dans ce Centre la recherche de l'enzymopénie n'était entreprise que lorsque le clinicien, qui avait examiné le malade, suspectait le déficit mais depuis 1972 elle est faite systématiquement pour toute anémie au même titre que l'électrophorèse de l'hémoglobine. Ces mesures permettront de ne pas méconnaître cette étiologie le cas échéant.

Dans notre pays la pathologie du déficit en G.6.P.D. est représentée essentiellement par des accidents hémolytiques aigus.

Dans la majorité des cas il s'agit des accidents de favisme typiques survenant principalement au printemps lorsque les fèves arrivent sur le marché. Nous ne pouvons encore

préciser l'importance du favisme en Algérie mais les enquêtes familiales rattachées à nos observations peuvent faire supposer que cette affection n'est pas rare ; en effet, tous les accidents hémolytiques après ingestion de fèves ne sont pas vis par les médecins ou ne sont pas rapportés à leur cause et l'affection n'est pas reconnue en raison de l'insuffisance de l'infrastructure médicale actuelle notamment dans les campagnes où les champs de fèves avoisinent les maisons et exposent ainsi les sujets hypersensibles aux accidents par l'inhalation du pollen et où la consommation de fèves est plus importante.

Un autre tableau clinique devant désormais être considéré comme révélateur est celui d'un ictère néo-natal sévère, sans incompatibilité foeto - maternelle ; il faut y penser notamment dans les services de maternité lorsque l'ictère apparaît avant la sortie du nouveau-né et de sa mère de l'hôpital. On peut déjà interroger les parents à la recherche d'accident hémolytique d'origine alimentaire ou médicamenteux ou encore d'un ictère néo-natal dans la fratrie. Dès lors avant toute transfusion, on effectue un prélèvement de sang sur anticoagulant qu'on adresse aussitôt, joint aux renseignements cliniques, au Centre Algérien de Transfusion Sanguine à l'hôpital Mustapha. Cet aspect clinique du déficit enzymatique et la gravité possible de ces ictères néo-nataux posent le problème du dépistage des conductrices et de la surveillance de leurs enfants plusieurs jours après l'accouchement en raison du caractère tardif de l'ictère ; ces mesures sont encore difficiles à réaliser dans les conditions actuelles de travail des services de maternité puisqu'elles imposeraient un plus long séjour hospitalier des enfants après la naissance. Toutefois cette tare érythrocytaire, encore

insuffisamment recherchée pose des problèmes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques difficiles notamment dans la période néo-natale.

Un tableau clinique révélateur beaucoup moins fréquent que le favisme est celui de l'anémie hémolytique aiguë déclenché par la prise de certains médicaments. Dans notre série d'observations nous avons retrouvé uniquement un cas d'accident d'hémolyse toxique par l'acide acétylsalicylique. De rares observations d'hémolyses toxiques induites par les médicaments ont été déjà rapportées en Algérie et jusqu'à présent malgré leur utilisation courante, quelques médicaments seulement ont été rattachés à ce genre d'accident notamment le PAS, la chloroquine et l'aspirine. Ce fait est frappant en particulier pour le PAS qui est largement utilisé dans tout le pays ; en effet, depuis quelques années dans les services de pneumophtysiologie à l'hôpital Béni-Messous à Alger où séjournent pendant quelques mois de nombreux tuberculeux venus de toutes les régions du pays, brusquement on ne note plus d'accident toxique par le PAS à moins que dans d'exceptionnels cas ce type d'hémolyse aiguë puisse revêtir une symptomatologie infraclinique et il passe alors inaperçu.

L'anémie hémolytique chronique par déficit en G6PD qui entre dans le diagnostic des anémies hémolytiques chroniques non sphérocytaires semble très rare ; pour notre part, nous n'avons enregistré aucun cas d'hyperhémolyse par enzymopénie.

Pour les accidents hémolytiques d'étiologie indéterminée il est important d'interroger soigneusement le malade et les parents pour retrouver une éventuelle prise de médicaments dans les heures ou les jours qui ont précédé l'accès

hémolytique et de préciser la nature de ces drogues. Il est possible notamment dans le cas des jeunes enfants laissés sans surveillance qu'ils aient ingéré un produit toxique que les parents doivent toujours mettre hors de portée des enfants et en particulier des sujets déficitaires. Cette enquête minutieuse permettra de déceler les facteurs déclenchants de ces formes relativement fréquentes et qui demeurent apparemment sans cause déclenchante car dans ces cas l'interrogatoire a été fait souvent avec négligence. Leur découverte permettra d'allonger la liste des médicaments hémolytiques en Algérie car jusqu'à présent peu de médicaments toxiques ont été retrouvés à l'origine de ces hémolyses alors que la liste des produits potentiellement hémolytiques est plus importante. Si cette recherche demeure vaine, il faut faire préciser si dans les jours précédents, le malade enzymopénique a ingéré des fèves crues ou cuites ou a inhalé leur pollen, sinon fouiller les antécédents morbides en quête d'un éventuel accès de favisme.

Les formes qui associent le déficit enzymatique en G.6.P.D. à une autre tare érythrocytaire en particulier hémoglobinique ne doivent pas être ignorées ; généralement le médecin suspectant cliniquement l'enzymopénie demande l'affirmation biologique au laboratoire où l'on découvre alors fortuitement la 2^e tare, ce qui plaide en faveur des mesures prises au Centre Algérien de Transfusion Sanguine quant à la recherche systématique de l'enzymopénie et d'une hémoglobino-pathie sur le prélèvement de sang provenant de toute anémie hémolytique.

Ainsi la découverte du déficit enzymatique permet de trouver la cause de certaines anémies hémolytiques et également de certains ictères néo-nataux sans incompatibilité foeto-maternelle. Le dosage enzymatique G6PD doit être effectué avant la transfusion car celle-ci amène des hénaties étrangères normalement riches en G6PD aussi les dosages

normaux sont-ils sans valeur après transfusion mais si l'urgence impose la transfusion immédiate, la répétition des dosages enzymatiques doit montrer un abaissement progressif du taux de l'enzyme parallèlement à la disparition des hématies transfusées. Le taux peut être également faussement normal lorsque le dosage enzymatique est pratiqué immédiatement après l'accident hémolytique aigu car à ce moment la population érythrocytaire est faite d'hématies jeunes contenant l'enzyme alors qu'ont disparu les vieilles hématies à activité enzymatique faible ; aussi, il est souhaitable de revoir le malade à distance de l'hémolyse aiguë lorsque le déficit, suspecté cliniquement, n'a pas fait sa preuve biologique. Il serait également intéressant de revoir les sujets enzymopéniques notamment ceux qui ont déjà présenté un ictère néo-natal pour voir s'ils sont atteints d'anémie hémolytique chronique non sphérocytaire et dans quelle proportion. Le déficit étant familial et héréditaire l'enquête familiale est indispensable. Cette enquête doit être effectuée pendant l'hospitalisation du malade car à ce moment la famille se prête plus volontiers au dosage enzymatique ; en effet, après la guérison et la sortie du malade, si la famille n'est pas encore perdue de vue elle devient souvent réfractaire à tout prélèvement de sang même à domicile dans certains cas. Ces enquêtes familiales permettront d'éclairer le diagnostic notamment dans les cas intermédiaires et douteux et de dépister d'autres sujets enzymopéniques dont le nombre croissant contribuera à l'étude électrophorétique de l'enzyme en vue d'identifier le type biochimique du déficit en G6PD existant en Algérie. Par ailleurs la détection de sujets déficitaires mais n'ayant pas fait d'accidents, permet de les avertir du danger représenté par l'absorption de certains produits dont

il faudrait leur fournir la liste. Il s'agit de médicaments largement et facilement utilisés le plus souvent, à savoir la plupart des antipaludéens de synthèse, des sulfamides, un grand nombre d'antipyrétiques et d'analgésiques et d'autres drogues. Ces mesures préventives devraient interdire la totalité de ces produits et les fèves aux sujets enzymopéniques bien qu'ils soient sensibles seulement à une partie de ces produits mais on ne sait pas à l'avance lesquels ; on sait seulement que tous ont été responsables d'un nombre petit ou grand d'accidents de par le monde. Si le traitement curatif ne vise que les conséquences de l'hémolyse aiguë, une véritable prévention doit être entreprise pour empêcher la survenue de ces accidents hémolytiques par la détection biochimique des porteurs de la tare chez qui l'usage de certains produits sera prohibé. Aussi dès leur séjour hospitalier les malades doivent conserver sur eux la liste de ces produits dont l'usage leur sera rigoureusement interdit et qu'ils présenteront au médecin chaque fois qu'ils doivent recevoir un traitement pour une autre affection. Il s'agit là d'un aspect particulier mais très satisfaisant de médecine préventive, quand on mesure les risques encourus par les sujets déficitaires.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 -- AZEVEDO (E) MAROW (AC) KIRKMAN (HN) et MOTULSKI (AG).
G-6-PD mutation in Asiatic Indians
in proceedings of international Congress of Haematology -
Sydney : 1966 - 365.
- 2 -- BENABADJI (M).
Le déficit en G-6-PD dans la Bassin Méditerranéen.
Colloque International organisé par la Société de
Biologie Humaine et de Transfusion Sanguine. Tunisie.
1968, 100 - 125.
- 3 -- BERNARD (J) et RUFFIE (J).
Hématologie géographique. Masson Paris 1966.
- 4 -- BEUTLER (E).
Progrès récents dans l'étude des anomalies des enzymes
érythrocytaires.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie 1965, 5, 793-806.
- 5 -- BEUTLER (E).
The genetique of G-6-PD deficiency.
Hereditary disorders of erythrocyte metabolis.
Grune of Statton - New-York 1968, 118-125.
- 6 -- BEUTLER (E) et COLLINS (T).
Hybridization of G-6-PD from rat and human erythrocytes.
Sciences - 1965, 150, 1306-1307.
- 7 -- BEUTLER (E) COLLINS (T) IRWIN (LE).
Value of genetic variants of G-6-PD in tracing the origin
of malignant tumor.
New England. J. Med. 1967, 276, 389-391.
- 8 -- BEUTLER (E) MATHAI (CK) SMITH (JE).
Biochimical variants of G-6-PD giving rise to congenital
non spherocytic hemolytic disease. Blood. 1968, 31, 131-150.

9 - BOIVIN (P) et GALAND (C).

Nouvelles variantes de la G-6-PD érythrocytaire.

Revue Franç. Etudes Cliniques et biol. 168, 13, 30-39.

10 - BOYER (SH) PORTER (IH) and WEILBACHER (RG).

Electrophoretic heterogeneity of G-6-PD and its relationship to enzyme deficiency in man.

Proc. Nat. Acad. Sci. 1962, 48, 1886-1876.

11 - BROWNE (EA).

The inheritance of an intrinsic abnormality of the red blood cell predisposing to drug induced hemolytic anemia.

Bull - John Hopkings. Hops. 1957, 101-115.

12 - CARSON (PC) FLEMING (CL) ICKES (GE) and ALVING (AS).

Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes.

Sciences - 1956, 124, 484-485.

13 - CARSON (PE) et FRISCHER (H).

G-6-PD deficiency and related disorders of the pentose phosphate pathway.

Amer. J. Med. 1966, 41, 744.

14 - CHILD (B) ZINKHAN (W) BROWNE (EA) KUNIBRO (EL) et TORBERT (V).

A genetic study of a deficit in glutathion metabolism of the erythrocytes.

Bull. John Hopkins 1958, 102, 51.

15 - DANON (D) and MARIKOVSKI (Y).

Determination of density distribution of red cell population.

J. Lab. Med. 1964, 64, 668-674.

16 - FERNANDEZ (MN) FAIRBANKS (VF).

G-6-PD deficiency in Philippines report of a new variant

G-6-PD Pany May - Clin - Proc. 168, 43, 645-660.

17 - FESSAS (P) DOXIODIS (SA) et VALOES (T).

Neonatal jaundice in G-6-PD deficient infants.

Blood 1965, 25, 486-493.

18 - GELPI (AP).

G-6-PD deficiency in Saudi Arabia.

Blood 1965, 25, 486-483.

- 19 - GILLES (HM) FLETCHER (KA) HENDRICKSE (RB) LINDNER (R)
REDDY - ALLAN.

G-6-PD saking and malaria in Africa children in South
Western Nigeria, Lancet 1967, 1, 138-140.

- 20 - GRON (RT) HURTWITZ (RE) et MARKS (PA).

An hereditary enzymatic defect in erythrocyte metabolism
G-6-PD deficiency.

J. clin. Invest. 158, 37, 1176.

- 21 - GROSSMANN (A) RAMANATHAN (K) JUSTICE (P) GORDON (G)
SHAHIDI (NT) and HSIA (DYY).

Congenita nonspherocytic hemolytic anemia associated with
erythrocyte G-6-PD in a nigro family.

Pediatrics. 1966, 37, 624-629.

- 22 - HELGE (H) and BOWER (K).

Kongenitale nichtsharoztare hemolytische anemia katarakt
and G-6-PD mangel.

Otsh - Med. Wschr. 1966, 91, 1584-1589.

- 23 - KAHN (A) BOIVIN (P) HAKIM (J) et LAGNEAU (J).

Hétérogénéité des G-6-PD érythrocytaire déficitaires dans
la race noire. Etude cinétique et description de 2 nouvelles
variantes "Gd (-) et Gd Dakar et Gd (-) Mali".

Nouv. Revue Franç. d'Hemat. 1971, 11, N° 5, 741-758.

- 24 - KAHN (A) BOIVIN (P) LAGNEAU (J) et CRUVEILLER (J).

Déficit en G-6-PD lié à la présence d'une variante lente
dans une famille française. Rapport avec la variante
Gd (-) Seattle.

Nouv. Revue Franç. d'Hemat. 1973, 13, N° 2, 163-172.

- 25 - KAPLAN (SC) DREYFUS (JC) et BESSIS (M).

La structure en mosaïque du chromosome X chez la femme.
Nouvelle Revue Franç. d'Hemat. 1965, 5, 835-850.

- 26 - KAPLAN (JC) ROSA (R) SERINGE (P) et HOEFFEL (JC).
 Le polymorphisme génétique de la G-6-PD érythrocytaire chez l'homme.
 1. Etude d'une variété lente à activité normale.
 2. Etude d'une nouvelle variété à activité diminuée " type Kabyle ".
 Enzym. Biol. Clin. 1967, 8, 321-339.
- 27 - KIRKMAN (HN) CHEV-KIDSON (PhD) Martha KENNEDY (BA).
 Variants of human G-6-PD Studies of samples from New Guinea. Hereditary disorders of erythrocytes metabolism.
 Grune et Statton - New-York 1968, 126-145.
- 28 - KIRKMAN (HN) RILEY (JR) and CROWELL (BB).
 Different enzyme expressions of mutants of human G-6-PD. Proceedings of the Nat Aca of Sciences. 1960, 46, 938-945.
- 29 - KIRKMAN (HN) ROSENTHAL (IL) SIMON (ER) CARSON (PE) and BRINSON (AG).
 Chicago I Variant of G-6-PD in congenital hemolytic disease. The Journal of Lab. and Clin. Med. 1964, 63, 715-725.
- 30 - KIRKMAN (HN) SCHETTINI (F) and PICKARD (BM).
 Mediterranean variant of G-6-PD. ...
 The Journal of Lab. and Clin. Med. 1964, 63, 726-735.
- 31 - KIRKMAN (AN) SIMON (ER) et PICKARD (BM).
 Seatettle variant of G-6-PD.
 The Journal of Lab. and Clin. Med. 1965, 66, 834-840.
- 32 - KOSOWER (NS) VANDERHOFF (GA) LONDON (IM).
 The regeneration of reduced glutathione in normal and G-6-PD deficient human red Blood Cells.
 Blood 1967, 29, 313-319.
- 33 - LESOBRE Bernard, HOMBERG (JC) Mme SEGER (J) KOURILSKY (R) et PIERON (R).
 2 observations de déficit en G-6-PD révélé au cours d'un traitement par l'acide para-amino-salicylique.
 Semaine des Hôpitaux, 1970 N° 20, 1361-1368.

- 34 - LEWIS (RA) KAY (RW) HATHON (M).
Sickle cell disease and G6PD.
Acta Haem. 1966, 36, 399-411.
- 35 - LE XUAN CHAT, LE SI QUANG, CLAUDETTE HUMBERT et
CHU QUANG GIAO.
Le déficit en G6PD au Viet-nam.
Nouv. Revue Franç. d'Hémat. 1968, 8, N° 6, 878-884.
- 36 - LINDER (D) GARTLER (SM) : G6PD Mosaicim utilisation as
a cell marker in the Study of Leiomyomas.
Sciences 1965, 150, 67-69.
- 37 - LONG (WK) KIRKMAN (HN) and SUTTON (HE).
Electrophoretically Slow variants of G-6-PD from red cells
of negroes.
The Journal Lab. Clin. Med. 1964, 65, 81-87.
- 38 - LYON (MF) Gène action in the X chromosome of the mouse
nature. 1961, 190, 372.
- 39 - MARKS (PA) Aspects biochimiques du vieillissement du
Globules rouges et de l'anémie hémolytique médicamenteuse.
Nouv. Revue Franç. d'Hémat. 1961, 1, 900.
- 40 - MARKS (PA) BANKS (W) et GROSS (RT).
Genetic heterogeneity of G-6-PD deficiency.
Nature 1962, 194, 454.
- 41 - Mc CURDY (PR) KIRKMAN (HN) NAIMAN (JL) JIM (RTS) et
PICKARD (MB).
Achinese variant of G-6-PD. J. Lab. Med. 1966, 67, 374-385.
- 42 - MESSERSHMITT (J) SUAUDEAU (C) BENALLEGUE (A) VENEZIA (R)
FABRE (S) LEBON (J) ANDRE (L) KHATI (B) DUBOIS (M)
BENABDELLAH (S) et KOTCHOYAN (P).
Défaut en G6PD et anémie hémolytique en Algérie.
Nouv. Revue Franç. d'Hémat. 1967, 7, 827-840.
- 43 - MOTULSKY (AG) VANDEPITTE (J) and FRASER (GR).
Population genetic studies in the congo G6PD deficiency
Hemoglobines and malaria.
Amer. J. Hum. Genet. 1966, 18, 514-537.

44 - NANCE (WE) et UCHIDA (I).

Turner's syndrome and unusual variant of G6PD.

Amer. J. Hum. Genet. 1964, 16, 380.

45 - OHNO (S) POOLE (J) et GUSTAVSSON (I).

Sece linkage of erythrocyte G6PD in two species of wild hares.

Sciences 1965, 150, 1737-1738.

46 - ORSINI (A) VOVAN (L) BRUSQUET (Y) et VASSAL (F).

Etude critique des différentes techniques de dépistage
et de détermination des déficit en G6PD.

Marseille Médical, 1969, N° 9, 685-688.

47 - PINTO (PVC) NEWTON (WA) RICHARDSON (KE).

Avicence foi for types or erythrocytes G6PD pour G6PD
deficient human subjects.

J. Clin. Invest. 1966, 45, 823-831.

48 - PLATO (CC) RUCKNAGEL (DL) et CERNOWITE.

Am. Jour. of Hum. Genet. 1964, 16, 267.

49 - RAGAB (AH) EL ALFI (OIS) and ABBOUD (MA).

Incidence of G6PD deficiency in Egypt.

Am. Jour. of Hum. Genet. 1966, 18, 21-25.

50 - RAMOT (B) and BROK (F).

A new G6PD mutant tel Hashower.

Ann. Hum. Genet. 1964, 28, 167-172.

51 - Rapport OMS Standardisation of procedus for the study of

G6PD Genève 1967.

52 - RUFFIE (J).

Groupes sanguins et génétiques humaine.

Nouv. Revue Franç. d'Hemat. 1965, 5, 1, 175.

53 - RUFFIE (J) et CABANNES (R).

Les déficiences des hématies en G6PD. Déterminant génétique
et incidences cliniques.

Toulouse Médical 1962, 3, 283.

- 54 - RUFFIE (J) et TALEB (N).
Etude hemotypologique des ethnies libanaises.
monographie du Centre d'hémostase du CNRS 1965
- 55 - SABINE (JC).
Glutathione concentration and stability with red blood cell
in various disease states and some observation on the
mechanism of action of acetylphenyl hydrazine.
Brith J. Hemat. 1964, 10, 41-7-483.
- 56 - SARTORI (E) PANISON (F) and ZACCHELO (F).
Bimodal distribution of erythrocytes in heterozygotes for
Strong mediterranean G6PD deficiency.
J. Med. Genet. 1966, 3, 42-46.
- 57 - SHEBA (G) SZEINBERG (A) ADAM (A) et RAMOT (B).
Répartition de la déficience en G6PD parmi les différentes
communautés d'Israël.
II Conférence Int. Genet. humaine Rome 1961.
- 58 - SHOWS (TB) TASHIAN (RE) BREWER (GJ) et DERN (RJ).
Erythrocyte G6PD in caucasians new inherited variant.
Sciences 1964, 145, 1056-1057.
- 59 - STAMATOYANNOPOULOS (G) et FESSAS (P).
Thalassemia G6PD deficiency, Sickle cell and Malaria in
domicile in Greece a Study of live areas.
Brit. Med. J. 1958, 1, 875-879.
- 60 - STAMATOYANNOPOULOS (G) PANAYOTOPOULOS (A) and
PAPAYANNOPOULOS (T).
Mild G6PD deficiency in Greek males.
Lancet 1964, 1, 932-935.
- 61 - STAMATOYANNOPOULOS (G) PANAYOTOPOULOS (A) and MOTULSKY (AG).
The distribution of G6PD deficiency in Greece.
Amer. Jour. of Hum. Genet. 1966, 18, 296-310.
- 62 - STAMATOYANNOPOULOS (G) YOSHIDA (A) BACOPOULOS (CLU) et
MOTULSKY (AG).
Sciences 1967, 157, 831.

63 - STREIFF (F) et VIGNERON (C).

Anémie hémolytique chronique par déficit en G6PD dans une famille d'origine Lorraine. Mise en évidence d'une variante nouvelle de l'enzyme : Gd (-) Nancy.

Nouv. Revue Franç. d'Hemat. 1971, 11, N° 2, 279-290.

64 - SUAUDEAU (C).

La déficience en G6PD dans les populations algériennes.

Thèse Marseille 1965.

65 - TCHERNIA (G) ZUCKER (JM) OUDART (JL) BOAL (MR) and KUAKUVI (N).

Erythrocyte G6PD deficiency in the african new-born in Dakar. Preliminary study.

Nouv. Revue Franç. d'Hemat. 1971, 11, N° 1, 145-158.

66 - VECCHIO (F) SCHETTINI (L) DI FRANCESCO, MELOUI and G. RUSSINO.

Electrophoretic studies of erythrocytes G6PD in normal and enzyme deficient sardinian subjects.

Acta Haemat. 1966, 35, 46-52.

67 - VERGNES (H).

La place de la G6PD en Anthropologie humaine.

Bull. et mémoires Société d'Anthropologie de Paris.

1965, 7, 301-302.

68 - VERGNES (H).

Alimentation et enzymopathie érythrocytaire dans le bassin méditerranéen.

Colloque International organisé par la Société de Biologie Humaine et de Transfusion Sanguine. Tunisie. 1968, 126-163.

69 - WALLER (HD) LOHR (CW) and GAYER (J).

Hereditäre nichtpharocytaire anämie durch G6PD mangel.

Klin. Wschr, 1966, 44, 122-128.

70 - WESTRING (DW) et PISCIATRO (AV).

Anemia cataracts and seizures in patient with G6PD deficiency.

Arch. Int. Med. 1966, 118, 385.

71 - WONG (PWK) LING YU SHI (D) YI YUNG HSIA et YSAO (Y).

Characterization of G6PD amont chinese.

Nature 1965, 208, 1, 323.

72 - YOSHIDA (A).

The structure of norma and variant human G6PD.

Hereditary disordero of Erythrocytes metabolism.

Grune et sttation New-York 1968, 126-145.

73 - YOSHIDA (A) STEIN MANN (L) et HARBERT (P).

Invitro Hybridization of normal and variant Human G6PD.

Nature 1967, 216-275.

74 - ZANNOS MANOLEA et KATTAMIS (E).

Blood 1961, 18, 34-57.

G6PD deficiencie in greece.

Blood 1961, 18, 34-57.

T A B L E D E S M A T I E R S

Page :

INTRODUCTION

PLAN.....	4
RAPPEL THEORIQUE DU DEFICIT EN G6PD.....	6
- Historique.....	7
- Etude biochimique.....	9
- Etude génétique.....	17
- Clinique et agents déclenchants.....	19
- Diagnostic biologique du déficit en G6PD.....	26
- Répartition géographique de la tare.....	29
OBSERVATIONS.....	35
COMMENTAIRES.....	78
CONCLUSION.....	102
BIBLIOGRAPHIE.	

Vu le Président du JURY

Signé :

Vu le Doyen

Signé :

Vu et permis d'imprimer

 lger, le

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE D'ALGER

Signé :

